

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1952

THÈSE

40

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Gabriel TROUDE

Diplômé de Puériculture

Diplômé de Médecine du Travail

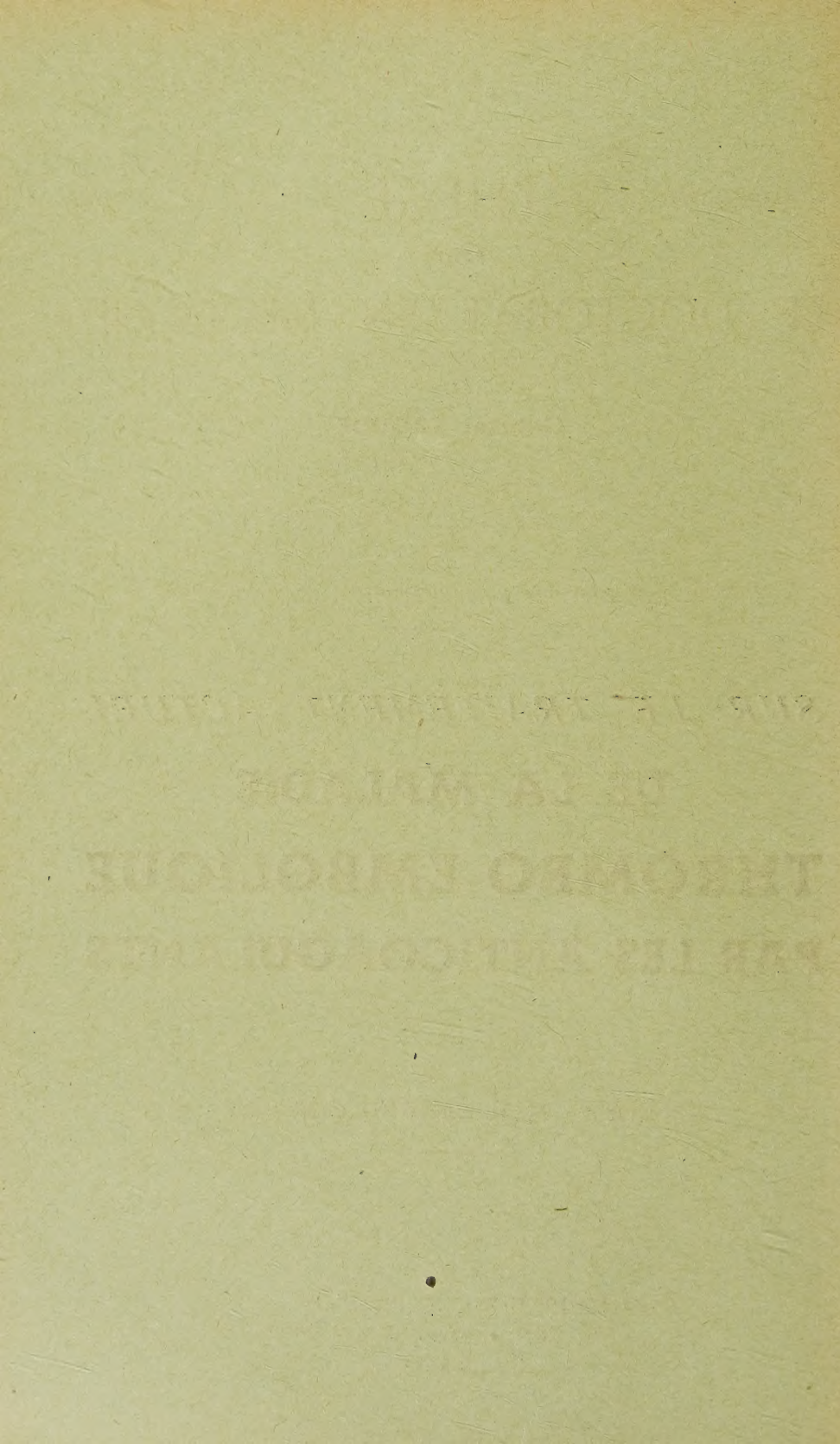
Né le 17 Octobre 1924, à Paris XV°

Présentée et soutenue publiquement le 18 janvier 1952

SUR LE TRAITEMENT ACTUEL
DE LA MALADIE
THROMBO-EMBOLIQUE
PAR LES ANTICOAGULANTS

Président : M. H. BENARD, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1952



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **TROUDE.**

Prénom : **Gabriel.**

Date de soutenance : 18 janvier 1952.

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque).

TROUDE (Gabriel). — Sur le traitement actuel de la maladie thrombo-embolique par les anticoagulants. — Paris, Imp. R. Foulon, 1952, in-8°, 87 p., 1 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1952, N°).

TROUDE (Gabriel). — Sur le traitement actuel de la maladie thrombo-embolique par les anticoagulants. — Paris, Imp. R. Foulon, 1952, in-8°, 87 p., 1 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1952, N°).

TROUDE (Gabriel). — Sur le traitement actuel de la maladie thrombo-embolique par les anticoagulants. — Paris, Imp. R. Foulon, 1952, in-8°, 87 p., 1 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1952, N°).

TROUDE (Gabriel). — Sur le traitement actuel de la maladie thrombo-embolique par les anticoagulants. — Paris, Imp. R. Foulon, 1952, in-8°, 87 p., 1 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1952, N°).



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1952

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Gabriel TROUDE

Diplômé de Puériculture

Diplômé de Médecine du Travail

Né le 17 Octobre 1924, à Paris XV°

Présentée et soutenue publiquement le 18 janvier 1952

SUR LE TRAITEMENT ACTUEL
DE LA MALADIE
THROMBO-EMBOLIQUE
PAR LES ANTICOAGULANTS

Président : M. H. BENARD, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1952



DOYEN HONORAIRE :

M. Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Baudouin, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Guillaïn, Hartmann, Harvier, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lhermitte, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot, Mulon, Ombrédanne, Rouvière, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon.

DOYEN Léon BINET

Membre de l'Institut

ASSEESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	OLIVIER (E.)
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	GASTINEL (P.)
Biologie médicale	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN (R.)
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale	OLONOVSKI (M.)
Cliniques chirurgicales	BROCC (P.)
Hôtel-Dieu	CADENAT (F.)
Saint-Antoine	MONDOR (H.)
Salpêtrière	QUENU (J.)
Cochin	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	DONZELOT (E.)
Clinique de cardiologie	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	MONOD (R.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	BERNARD (E.)
Clinique de la tuberculose	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de neuro-chirurgie	LELONG (M.)
Clinique de puériculture	DEGOS (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du sang	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies du système nerveux	DEBRE (R.)
Clinique des maladies des enfants	MOLLARET (F.)
Clinique des maladies infectieuses	DELAY (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	FUNCK-BRENTANO
Clinique gynécologique	BENARD (H.)
Cliniques médicales	LAROCHE (G.)
Hôtel-Dieu	MOREAU (R.)
Bichat	LIAN (C.)
Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Pitié	PASTEURVALLERY-RADOT (L.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	LANTUEJOL (P.)
Clinique médicale propédeutique	LEVY-SOLAL (E.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
Tarnier	VELTER (E.)
Baudelocque	AUBIN (A.)
Port-Royal	
Clinique ophtalmologique	RICHEL (C.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	HEUYER (C.)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (<i>chaire à titre personnel</i>)	COSTE (F.)
Clinique psychiatrique infantile	DECHAUME (M.)
Clinique rhumatologique	SENEQUE (J.)
Clinique stomatologique	CHABROL (E.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	FEY (B.)
Clinique thérapeutique médicale	GIROUD (A.)
Clinique urologique	MOUQUIN (M.)
Embryologie	CHAMPY (C.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAMY (M.)
Histologie	CATHALA (J.)
Génétique	JOANNON (C.)
Hygiène et clinique de la première enfance	DESOILLE (H.)
Hygiène et médecine préventive	
Médecine du Travail	

MM.

Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GAILLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE (A.)
Pathologie médicale	BARIETY (M.)
Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNES (L.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	MOULONGUET (P.)
Thérapeutique	TURPIN (R.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.

Anatomie . . .	CORDIER (J.-C.)
	Pr. s. ch.
	DEBEYRE (J.)
Anatomie pathologique	DELMAS (A.)
	Mlle GAUTHIER-
	VILLARS (P.)
Bactériologie .	Pr. s. ch.
	BUSSER (F.)
	FASQUELLE (R.)
Biologie médicale	NEVOT (A.)
	BOURLIERE (F.)
Chimie médicale.	ETTORI (J.)
	Pr. s. ch.
	JAYLE (M.-F.)
Dermato-syphiligraphie	Pr. s. ch.
	SCHAPIRA (G.)
Histologie . .	DEGOS (R.)
	BULLIARD (H.)
	Pr. s. ch.
Hydrologie . . .	COUJARD (R.)
	DESCLAUX (P.)
	DEBRAY (C.)
Hygiène . . .	BOYER (J.)
	DEPARIS (M.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
	GAULTIER (J.)
Neurochirurgie . N...	
	SEZE (S. DE)
	GRASSET (J.)
Neurologie . . .	LEPAGE (F.)
	MAYER (M.)
	MERGER (R.)
Obstétrique . .	RAVINA (J.)
	VARANGOT (J.)
Ophtalmologie	OFFRET (G.)
	DESVIGNES (P.)
Oto-rhino-laryngologie	HALPHEN (E.)
	Pr. s. ch.
	MADURO (R.)
Parasitologie . .	BRUMPT (L.)
Parasitologie coloniale ff . .	CHABAUD
Pathologie . . .	ABOULKER (P.)
Pathologie chirurgicale . .	BAUMANN (J.)
	GOSSET (J.)

MM.

Pathologie chirurgicale .	HUGUIER (J.)
	LAURENCE (G.)
	LEGER (L.)
Pathologie expérimentale .	OLIVIER (Cl.)
	PADOVANI (P.)
	POILLEUX (M.)
Pathologie médicale . . .	ROUX (M.)
	RUDLER (J.-C.)
	VERNE (J.-M.)
Pathologie expérimentale .	MERKLEN (P.)
	BERNARD (J.)
	BOUDIN (G.)
Pathologie médicale . . .	CASTAIGNE (P.)
	CONTE (M.)
	DECOURT (J.)
Pathologie expérimentale .	DOMART (A.)
	DREYFUS (G.)
	FAUVERT (R.)
Pathologie expérimentale .	HAMBURGER (J.)
	KOURILSKY (R.)
	MAURIC (G.)
Pathologie expérimentale .	MILLIEZ (P.)
	PERRAULT (M.)
	RAMBERT (P.)
Pathologie expérimentale .	THIEFFRY (St.)
	TURIAF (J.)
Pédiatrie	LAPLANE (R.)
	MARIE (J.)
	LEVY (Mlle J.)
Pharmacologie . . .	Pr. s. ch.
	CHEYMOL (J.-H.)
	BARGETON (D.)
Physiologie . . .	PARROT (J.-L.)
	DOGNON (A.)
	Pr. s. ch.
Physique médicale . . .	DJOURNO (A.)
	GOUGEROT (L.)
	BARUK (H.)
Psychiatrie . . .	BARUK (H.)
	Psychiatrie infantile . . .
	MICHAUX (L.)
Stomatologie . . .	CHAPUT (M ^{me} A.)
	Thérapeutique . . .
	PERRAULT (M.)
Urologie	chargé d'enseign.
	KUSS (R.)

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES
RAPPELES A L'EXERCICE
POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BRINDEAU (A.) (*Obstétrique*), GATELLIER (J.) (*Clinique chirurgicale*),
LE LORIER (V.) (*Obstétrique*), VAUDESCAL (R.) (*Obstétrique*)

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale ..	{ AMELINE (A.) MENEGAUX (G.) PATEL (J.) SICARD (A.)	Clinique médicale	{ MARCHAL (G.) SOULIE (E.)
Clinique médicale	{ BOULIN (R.) BROUET (G.) CACHERA (R.) GARCIN (J.) HAGUENAU (M.) LENEGRE (J.)	Clinique obstétricale ..	{ DIGONNET (L.) ECALLE (G.) LACOMME (M.)
		Clinique ophtalmologique	RENARD (G.)
		Clinique O.R.L.	
		Clinique urologique ...	COUVELAIRE (R.)

MM.

Secrétaire de la Faculté MOREL (J.)
Secrétaire-adjoint Mlle CHAINTREUIL (G.)

Bibliothécaire en Chef Docteur HAHN (A.)
Bibliothécaires Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.),
LAURENT (H.), LE NOIR (G.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550209_0039

A MA FEMME

*Dont la douce présence en de durs
moments me permit de supporter
l'épreuve.*

A MA FILLE

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*Dont la vie m'est un exemple et l'af-
fection une aide puissante.*

A MES BEAUX-PARENTS

Dont l'amitié m'est un soutien.

A MON FRÈRE ET A MA SŒUR

A MON BEAU-FRÈRE ET A MES BELLES-SŒURS

A MES NEVEU ET NIÈCES

A TOUS LES MIENS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BÉNARD

Professeur de la Chaire de Clinique de l'Hôtel-Dieu
Médecin des Hôpitaux
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Hommages respectueux.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DEPARIS

Médecin de l'Hôpital du Kremlin-Bicêtre

*Qui nous a inspiré cette thèse et dont
les conseils nous ont été si précieux.*

*Qu'il trouve ici l'expression de notre
profonde gratitude.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR ARBELTIER

Médecin-Chef de l'Hôpital de Coulommiers

*Qui fut, pour une grande part, l'ar-
tisan de ma formation médicale.*

A MADAME ARBELTIER

Sage-Femme en Chef de l'Hôpital de Coulommiers

*Dont la grande expérience obstétri-
cale me fut si profitable.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR BERSON
Chirurgien-Chef de l'Hôpital de Coulommiers

*Qui sut m'initier aux techniques chi-
rurgicales.*

INTRODUCTION

Un médecin est toujours intrigué et anxieux lorsqu'il a à poser le diagnostic de phlébite : intrigué, car la question demeure (et les travaux modernes ne l'ont pas encore complètement résolue) de la cause efficiente qui fait coaguler spontanément dans une veine un sang qui y était jusqu'alors fluide ; anxieux, car la connaissance de l'embolie possible le hante.

Longtemps, la thérapeutique de ces affections est restée inefficace.

Depuis la découverte et l'utilisation des anticoagulants, la question a complètement changé d'aspect. D'innombrables travaux en France et surtout à l'étranger ont montré l'intérêt de ces nouveaux corps dans le traitement préventif et curatif des phlébites et des embolies.

Nous nous proposons, dans cette thèse, dont Monsieur le Professeur agrégé DEPARIS nous a donné l'idée, de faire une mise au point des notions actuelles sur le traitement de la maladie thrombo-embolique par cette méthode.

Nous apportons une dizaine d'observations suivies dans le service du Kremlin-Bicêtre : faible contribution à l'étude d'un aussi vaste sujet.

Après un rappel aussi succinct que possible des bases physiopathologiques du traitement par les anticoagulants, nous étudierons les corps utilisés en thérapeutique et les résultats publiés par les divers auteurs. Nous les confronterons ensuite avec nos observations personnelles.

PATHOGÉNIE DE LA MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE

A la base des phénomènes pathologiques observés dans la maladie thrombo-embolique, il y a une coagulation spontanée pathologique du sang dans une ou plusieurs veines.

Le traitement par les anticoagulants s'efforce de lutter contre cette coagulation anormale.

CONCEPTIONS ACTUELLES SUR LA COAGULATION DU SANG

La coagulation résulte de l'action synergique de cinq facteurs principaux qui interviennent qualitativement et quantitativement, et qui se trouvent normalement dans le plasma et dans les éléments figurés du sang : plaquettes (ou thrombocytes) avant tout.

Ce sont :

1° une substance coagulable : le fibrinogène ;

2° des substances coagulantes :

a) ions Ca^{++} ;

b) prothrombine (encore appelée sérozyme, thrombogène), prodiastase, c'est-à-dire ferment en puissance, de nature glycoprotéique, globuline dont le foie fait la synthèse sous l'action de la vitamine K ;

c) thrombokinasé (ou thromboplastine), diastase activante de nature lipidique complexe, la plus anciennement con-

nue. Elle se présente sous deux aspects répondant à deux origines distinctes :

— une thromboplastine exogène, active d'emblée, thermostable, d'origine tissulaire, répandue dans tous les tissus de l'organisme, libérée par lésion de ces tissus ;

— une thromboplastine endogène, se formant au contact des surfaces et en présence de Ca, semblable à celle des tissus ;

d) enfin la vitamine K.

Il y a coagulation parce que ce système de substances coagulantes n'est plus exactement contrebalancé par l'action inverse de substances anticoagulantes (antiprothrombine ou héparine de Howell, antithromboplastine de Tocantins, antithrombine d'Astrup).

Il y a normalement un équilibre *instable* entre ces deux systèmes antagonistes, réalisant l'équilibre « fluído-coagulant » selon le terme de HYNEK.

Cet équilibre est réglé par un mécanisme complexe, dont on connaît actuellement certaines réactions :

Ainsi, en cas d'agression par la thrombine, l'organisme répond par l'augmentation du taux d'antithrombine et H. BÉNARD et ses collaborateurs ont montré que l'injection intraveineuse de thrombine est possible sans déterminer de thrombose. De même, en cas d'agression par les substances anticoagulantes (telles que l'héparine), l'organisme répond par une lyse de plaquettes libérant une thromboplastine thermostable.

En tout état de cause, lorsque la coagulation se déclenche, elle se fait en deux stades :

Premier stade. — Il y a transformation de la prothrombine en thrombine, en présence de Ca^{++} ionisé (ARTHUS et PAGES), sous l'influence de la thromboplastine ou thrombokinasé.

Deuxième stade. — La thrombine transforme le fibrinogène qui est un sol protéique, en un gel de fibrine. La présence de Ca n'est pas nécessaire, mais elle rend cependant la transformation plus rapide.

Le caillot final représente donc un ensemble de mailles de fibrine enserrant les éléments figurés du sang. Il se rétracte quelques heures après sa formation, en exsudant le plasma.

Ultérieurement, il se détruira sous l'action de fibrinolysines.

Dans ce mécanisme complexe de la coagulation, interviennent, de plus, des accélérateurs et des inhibiteurs.

LES ACCÉLÉRATEURS.

Il existe dans le plasma un facteur thermolabile qui disparaît du sang conservé (QUICK). Ce facteur est le même que celui qu'AVREN appelait facteur V, que SEEGERs dénommait la « plasma Ac-globuline ». Ce facteur est lui-même activé par la thrombine et donne naissance à un facteur plus actif : le facteur VI ou « serum Ac-globuline ».

OWREN a proposé d'appeler proaccélérine son facteur V et accélérine le facteur activé.

De plus, OWREN, d'une part, et KOLLER d'autre part, ont décrit un nouveau facteur d'accélération : il s'agit de la proconvertine de OWREN, du facteur VII de KOLLER.

Le déficit de l'un de ces facteurs se traduit par un allongement du temps de QUICK.

LES INHIBITEURS.

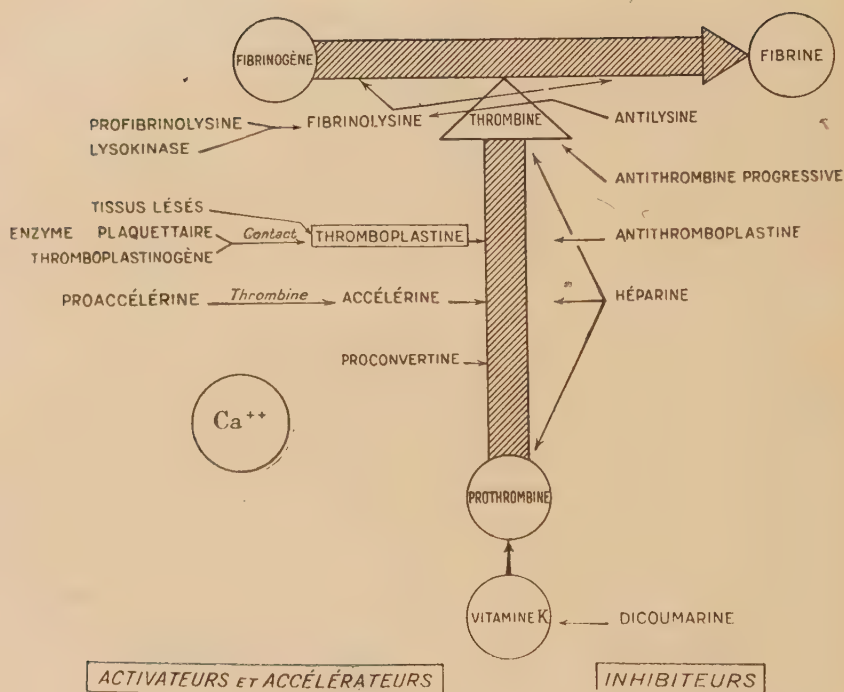
Nous ne considérerons que ceux intervenant dans la coagulation *in vivo* :

— *L'héparine* de HOWELL, sécrétée par les mastzellen d'EHR-
LICH, situés surtout dans les parois vasculaires.

Elle est associée à deux facteurs plasmatiques (un pour chaque stade de la coagulation). Elle inhibe la formation de thrombine et l'action de celle-ci sur le fibrinogène. Son activité est immédiate.

— *L'antithrombine* physiologique a une action progressive. Elle neutralise la thrombine formée en excès après la coagulation.

La totalité de ce mécanisme est bien représentée par le schéma de J.-P. SOULIER et TZANCK :



Mais pourquoi cette coagulation anormale a-t-elle lieu ?

C'est là reprendre tout le problème étiopathogénique des thromboses veineuses.

A la théorie de la thrombose marastique de VIRCHOW (1838) succéda celle de la thrombose infectieuse de VIDAL (1899) et VAQUEZ (1890) qui fut en honneur jusqu'à ces dernières années.

Elle est actuellement battue en brèche depuis la distinction, devenue classique, à la suite des travaux d'OSCHNER et DEBAKEY, entre phlébo-thromboses et thrombo-phlébites.

Les premières réalisent un processus de thrombose incomplète, avec un minimum de signes locaux, mais des embolies fréquentes, car le caillot n'est adhérent à la paroi que par une faible partie de sa surface.

Les secondes représentent l'ancienne *phlegmatia alba dolens* dont la nature serait inflammatoire.

Mais une telle distinction ne peut être acceptée sans discussion, car la nature exclusivement inflammatoire de la phlegmatia n'est pas prouvée. Il semble plutôt qu'il faille voir dans ces deux formes deux stades successifs possibles d'un même processus thrombosant, susceptible de se manifester d'une manière plus ou moins intense. La thrombo-phlébite, c'est le processus poussé à son maximum, en rapport soit avec une extension en hauteur et obstruction veineuse étendue (veine poplitée ou fémorale ou même iliaque) et entravant la circulation de retour ; soit avec une extension en largeur, entraînant une réaction périveineuse importante : blocage lymphatique, irritation du sympathique péri-vasculaire, parfois un retentissement artériel (*phlegmatia coerulea dolens*, phlébartérite d'AUDIER).

La phlébo-thrombose, au contraire, est le premier stade et parfois le seul du processus thrombosant. Le caillot est petit, obstruant incomplètement la lumière de la veine, adhérent faiblement à la paroi, d'où le danger d'embolie.

Ces modifications pathologiques de la condition circulatoire veineuse peuvent être en rapport avec de nombreuses causes. Beaucoup ne sont que *favorisantes* :

- facteurs constitutionnels (fréquence d'antécédents personnels ou familiaux de phlébite) ;
- facteurs saisonniers (octobre-novembre, février-mars, qui voient parfois de véritables épidémies de phlébite) ;
- facteurs généraux assez vagues de dysendocrinie, de vagotonie.

D'autres sont plus précis :

- *les facteurs accidentels* : interventions chirurgicales (surtout pelviennes), accouchement, avortement, traumatismes extérieurs, efforts.

Contrairement à l'opinion courante, ce sont les thromboses d'origine médicale qui sont les plus fréquentes : d'après BELT, d'après HAMPTON et CASTELMAN, elles représentent environ 60 % de l'ensemble des thromboses veineuses : rôle classique et important des maladies infectieuses chroniques ou aiguës, des cachexies avancées, des hémopathies, de certaines allergies (goutte, rhumatisme articulaire). Mais les travaux modernes insistent sur l'importance extrême

de l'insuffisance ventriculaire droite ou globale, qui explique plus de 50 % des phlébites « médicales ». De même, certains médicaments peuvent être incriminés, digitaline, A.C.T.H., pénicilline.

Tous ces facteurs accidentels agissent en général par l'intermédiaire des *trois véritables causes intimes* qui sont à l'origine de la thrombose :

- 1° le ralentissement du courant circulatoire ;
- 2° les modifications humorales ;
- 3° les lésions de l'endothélium veineux.

1° LE RALENTISSEMENT DU COURANT CIRCULATOIRE.

VIRCHOW en avait fait la base de sa théorie de la thrombose marastique.

En 1935, FRIMANN et DAHL démontrèrent par phlébographie qu'il y a un considérable ralentissement circulatoire après une opération. Normalement, les veines se vident en dix à trente secondes. Après une intervention exposant à thrombose, elles se vident en deux à quatre minutes. Le retard à l'évacuation commence le deuxième jour et se continue tout le temps de l'alitement.

De son côté, STOKES fait remarquer combien est grande la prédisposition aux thromboses des membres paralysés au cours du ramollissement cérébral.

2° LES MODIFICATIONS HUMORALES.

Vers le cinquième jour après l'intervention, le nombre des plaquettes augmente jusque vers la période allant du huitième au quatorzième jour (période de plus grande fréquence des thromboses et embolies). On note, de plus, une diminution du rapport albumine/globuline par augmentation de cette dernière et du fibrinogène. Enfin, existe une augmentation de la viscosité sanguine. BERQUIST montre, en 1946, la tendance des leucocytes à adhérer aux parois des vaisseaux, après toutes les interventions.

Tout ceci témoigne d'une tendance accrue du sang à coaguler, fait que FRYKHOLM signale déjà en 1940. J.-P. SOULIER et Mlle LE BOLLOCH l'ont bien démontré par leur test de « tolérance à l'héparine » dérivé du test de WAUGH et RUDDICK (1944).

Ce test, relativement simple, mais non encore entré dans la pratique courante de laboratoire, permet de déceler la tendance d'hypo ou d'hypercoagulabilité globale du sang.

Son principe consiste à mesurer le temps de coagulation d'échantillons de sang recueillis en présence d'héparine à différentes concentrations. On obtient une courbe en portant en abscisses le taux de dilution du plasma normal et en ordonnées les temps de coagulation en minutes qui correspondent à la tolérance à l'héparine. La courbe des malades est aplatie en comparaison de celles fournies par les témoins.

Appliqué par J.-P. SOULIER et Mlle LE BOLLOCH, à l'étude de 13 malades opérés, ce test montre que 10 d'entre eux sont en état d'hypercoagulabilité. De même, sur 16 malades atteints de thrombose confirmée, 14 sont en nette hypercoagulabilité. Les 2 autres ont une coagulation normale pour un taux de prothrombine abaissé (donc, il y a excès relatif des autres facteurs coagulants).

3° LES LÉSIONS DE L'ENDOTHÉLIUM VASCULAIRE.

Elles jouent, semble-t-il, un rôle important comme point d'appel du caillot initial.

Elles sont fréquentes au cours des *interventions chirurgicales* (il faut d'ailleurs remarquer, avec ROSKAM et FONTAINE, qu'il y a des chirurgiens à phlébites et d'autres qui n'en ont que rarement, ce qui tient peut-être à la plus ou moins grande douceur des gestes opératoires).

A côté des lésions traumatiques, il peut y en avoir d'origine *infectieuse* parfois directe, déterminant une endothélite, ou surtout par atteinte des *vasa-vasorum* qui, en se thrombosant, déterminent des lésions de nécrose de la veine ; parfois d'ordre *toxique* : toxines microbiennes, toxines par désintégration tissulaire ou même alimentaire (thrombose des gros mangeurs).

REILLY et GRISLAIN, en 1947, ont bien étudié ce mécanisme toxique, montrant qu'il suffit de badigeonner la paroi externe d'une veine avec des toxines microbiennes, ou simplement des acides aminés (tyramine, guanidine, surtout histamine), pour y provoquer une thrombose (d'abord aseptique, qui pourrait devenir septique par colonisation secondaire du caillot par des germes introduits par voie

intra-veineuse). Au cours de ces mêmes expériences, ils ont montré l'importance du rôle joué par le système nerveux végétatif, puisqu'il suffit d'énervé de telles veines badigeonnées pour empêcher la thrombose de s'y produire dans 88 % des cas. Ceci rejoint ce que disait déjà LERICHE en 1944 : « L'histoire des phlébites est tout entière à reprendre sous l'angle de la veino-contraction » ; et le rôle favorable joué par l'infiltration du sympathique lombaire en semble bien la preuve. Ceci toutefois ne rend pas compte des thromboses survenant d'une manière « spontanée », en apparence au moins, sans qu'on y puisse découvrir de cause infectieuse ou traumatique.

FRYKHOLM pense que, dans ces cas, on peut invoquer une raison mécanique et métabolique tout à la fois. Chez les sujets couchés, dit-il, les veines sont collabées. L'intima des deux hëmi-veines est au contact et pressée plus ou moins fortement l'une contre l'autre : d'où lésion mécanique. De plus, le courant sanguin, extrêmement pauvre, ne suffit plus à assurer les besoins nutritionnels des cellules de l'endothélium : d'où lésion métabolique. Ceci est particulièrement vrai pour les veines du mollet et des muscles adducteurs de la cuisse. Le membre, en reposant de tout son poids sur le plan du lit, les écrase, ce qui est une raison essentielle de stase et de collapsus veineux. En effet, depuis DENËCKE, en 1939, HOMANS, en 1934, ROESSLE et NEUMANN, en 1937-1938, FRYKHOLM, en 1940, on tend de plus en plus à considérer les veines plantaires, celles des muscles du mollet et des muscles adducteurs de la cuisse, comme étant le lieu d'origine essentiel des thromboses. Le rôle de la veine fémorale comme point de départ d'une phlébite ne semble plus devoir être accepté que dans les cas de thrombose après opération ayant porté sur le petit bassin ou l'abdomen.

Peut-être enfin pourrait-on faire jouer un rôle, comme le pense Jean LE BRIGAND, aux saillies veineuses anatomiques : bifurcation, valvules, abouchement d'une collatérale.

Néanmoins, il subsiste encore de nombreuses inconnues et des contradictions : pourquoi les plaques d'athéromes, les lésions par ponction veineuse ou par suture des vaisseaux, la stase du varicocèle ou du goitre plongeant, l'augmentation des plaquettes au cours de la pneumonie, n'entraînent-elles pas fatalement des thromboses (ROSKAM et FONTAINE) ?

On peut dire, en définitive, avec ZILLIACUS (1936) : « Il est impossible de classer les différentes causes de la maladie thrombo-embolique. Il est probable que la plupart d'entre elles agissent de concert et synergiquement. »

En résumé, on peut considérer que la maladie thrombo-embolique est sous la dépendance essentielle d'une hypercoagulabilité sanguine favorisée par la stase veineuse. Le processus commence là où des aspérités anatomiques, normales ou pathologiques constituent un pôle d'attraction pour le thrombus initial.

L'ensemble de ces phénomènes dépend en grande partie de facteurs qui nous échappent : état constitutionnel, diathèse, prédispositions individuelles. Le traitement par les anticoagulants tend à lutter contre le trouble humoral de base.

Le traitement adjuvant (mobilisation active) lutte contre la stase favorisante.

LES ANTICOAGULANTS UTILISÉS EN THÉRAPEUTIQUE

Ce sont :

- l'héparine ;
- et la dicoumarine et ses dérivés.

L'HÉPARINE

Jay Mac LEAN, de l'Université John Hopkins à Baltimore, chargé, en 1916, par son maître HOWELL, de purifier un produit coagulant, la céphaline, avait aussi extrait deux autres phosphatides : l'un, isolé du cœur, la cuorine ; l'autre, isolé du foie. Or, ces deux produits sont anticoagulants. En 1917, HOWELL montre que celui isolé facilement du foie peut l'être aussi du cœur, des muscles, des ganglions lymphatiques. Il le baptise cependant « héparine » en 1918.

CONSTITUTION CHIMIQUE.

Le produit obtenu par HOWELL et Mac LEAN est encore impur. En 1933, Albert FISCHER et A. SCHMITZ ouvrirent la voie vers l'obtention d'une héparine purifiée, qui fut cristallisée en 1936 par CHARLES et SCOTT.

Sa constitution chimique fut bien étudiée par JORPES, qui montra qu'il s'agit d'un mélange d'esters polysulfuriques de la mucoïtine, glycoprotéide à poids moléculaire élevé. Elle se rapproche donc de l'acide chondroïtine sulfurique du cartilage, des mucus.

etc. Elle renferme environ 35 % de son poids de soufre et un peu plus de 2 % d'azote.

Les Ecoles scandinave et américaine, à qui l'on doit l'essentiel de nos connaissances sur la chimie de l'héparine, ont déblayé les voies d'approche vers la synthèse, mais sans y parvenir jusqu'alors.

C'est pourquoi l'héparine est encore extraite de la matière vivante, d'où son prix élevé. La source la plus importante en est le poumon de bœuf, qui donne l'héparine la plus aisément purifiable.

Le rendement de production est faible, mais on obtient maintenant un produit stable, d'action constante, extrêmement pur.

Ces qualités sont résumées dans la notion d'un titrage biologique rigoureux. Le titre de l'héparine est mesuré par son activité anticoagulante rapportée à celle d'un standard international (unité Toronto). Le produit est dosé de telle manière qu'un centigramme corresponde à 5.000 unités anticoagulantes (U.A.C.).

L'U.A.C. de REINERT et WINTERSTEIN est la quantité d'héparine qui maintient incoagulable pendant quatre heures à 37°C un centimètre cube de plasma recalcifié de bovidé.

LE MODE D'ACTION DE L'HÉPARINE.

C'est le plus physiologique des anticoagulants actuellement connus. C'est un des inhibiteurs essentiels de la coagulation : l'anti-prothrombine d'Astrup. Elle est sécrétée normalement dans l'organisme par les mastzellen d'EHRlich, dont les granules cytoplasmiques sont constitués d'héparine (ils sont colorés par le bleu de Toluidine) comme l'ont montré HOLMGREN et WILANDER.

HOWELL a prouvé qu'elle empêche l'activation de la prothrombine et sa transformation en thrombine.

La nature de son action est physico-chimique. JORPES pense qu'elle agit par l'importance de la charge électrique négative qui lui est liée.

A. FISCHER exprima, en 1931, le point de vue qu'elle produit ses effets en déplaçant le point isoélectrique de la prothrombine et

des autres protéines du sang, de sorte que la thromboplastie ne peut plus remplir son rôle. Cette inhibition de l'enzyme ne le détruit pas. C'est pourquoi il suffit de la lever par l'injection de sulfate de protamine pour que la coagulation se fasse normalement.

Il est probable que l'héparine agit encore en préservant les plaquettes de l'agglutination et de la lyse.

D'autre part, J. MELLANBY, en 1934, démontra que l'héparine empêche la transformation du fibrinogène en fibrine, inhibant donc l'action de la thrombine.

Mais son action est transitoire, car elle est rapidement éliminée : 10 à 35 % de la dose sont rejetés en deux heures. D'où la nécessité d'apports répétés.

L'UTILISATION DE L'HÉPARINE — MODE D'ADMINISTRATION — POSOLOGIE.

Elle peut être utilisée *in vitro*. Une application intéressante en est le test à l'héparine de WAUGH et RUDDICK.

Mais ce qui nous occupe est son emploi *in vivo*.

Elle n'est pas active par ingestion. Il est donc nécessaire de l'administrer par voie parentérale. On peut l'injecter en intramusculaire ou en sous-cutané ; mais dans ces cas, son action anticoagulante instantanée est la cause d'hématomes volumineux aux points de piqûres.

D'autre part, son action est éphémère, obligeant ainsi à répéter les apports d'héparine si l'on veut maintenir une hypocoagulabilité suffisante.

Il résulte de tout ceci que c'est la voie intraveineuse qui est la meilleure, car elle n'expose pas aux hémorragies locales.

En 1927, SHIONOYA et ROWNTREE firent les premiers essais d'injection intraveineuse chez l'animal ; de même ROSKAM, en 1930. Ces essais ne furent pas concluants et n'empêchèrent pas les thromboses expérimentales.

Cependant, il y avait déjà eu des succès : en 1924, MASON avait neutralisé de fortes doses de thrombokinasé injectées intravasculaires. En 1928, HAAS avait réussi le premier rein artificiel pour la dialyse de l'urée, grâce à l'utilisation de l'héparine.

Les expériences de SHIONOYA et ROWNTREE furent reprises par HOWELL et MAC DONALD en 1930, puis par REED, qui démontra l'innocuité de l'héparine intraveineuse.

Il l'injecta à plusieurs centaines de chiens, à des doses allant jusqu'à 60 mg par kilo de poids, sans qu'on note d'action fâcheuse sur la température, le rythme du pouls, la pression artérielle, les réflexes.

HOWELL et ses collaborateurs avaient remarqué qu'il y avait une réduction paradoxale du temps de coagulation dans les heures qui suivaient l'injection d'héparine. Ce ne fut plus le cas quand fut utilisée une héparine purifiée. CRAAFORD, MURRAY, BEST firent la même constatation.

Dès 1930, HOWELL recommandait l'emploi de l'héparine intraveineuse dans les cas de thrombose veineuse chez l'homme.

A partir de ce moment, les expériences de laboratoires sur l'animal et les essais cliniques vont de pair.

En 1935, HEDENIUS et WILANDER disent que l'héparine peut être donnée aux malades sans inconvénient : on peut même donner 150 mg, affirment-ils. On commence à donner des précisions concernant la posologie : au General Hospital de Toronto, on recommande la perfusion intraveineuse à raison de 25 à 30 gouttes à la minute, d'une solution contenant 0,1 mg par centimètre cube de sérum physiologique.

La posologie et le mode d'administration sont actuellement bien codifiés, quoique le thérapeute ait encore à choisir entre plusieurs possibilités, adaptées aux cas cliniques différents qu'il peut rencontrer.

Il faut distinguer les deux éventualités possibles :

— utilisation préventive ou curative.

— *Préventivement.*

On donnera 100 à 500 mg par jour, en injections intraveineuses répétées à des intervalles de quatre heures, pendant trois à cinq jours consécutifs.

JORPES conseille 250 mg en injections toutes les six heures, soit :
50 + 50 + 50 + 100 mg pendant huit jours.

— *Curativement.*

Dans les cas de phlébites et embolies : 300 à 500 mg par jour :

— soit en goutte à goutte continu intraveineux : environ 200 mg par litre de solution saline ou glucosée : 30 gouttes par minute de manière à tenir le T.C. entre trente et quarante-cinq minutes.

Mais c'est une méthode difficile à réaliser longtemps ;

— soit en injections intraveineuses discontinues (à la manière de l'Ecole suédoise), à intervalles de quatre ou six heures. Méthode plus aisée que la première, moins dangereuse ;

— soit en injections intramusculaires ou sous-cutanées profondes de 300 mg d'héparine dans le milieu de Pitkin : mélange de gélatine, dextrose, acide acétique glacial, eau distillée.

Dose unique pour quarante-huit heures environ, effet retardé mais prolongé. Mais injection parfois douloureuse et possibilité de résorption irrégulière pouvant amener des surcharges en héparine, entraînant une incoagulabilité complète du sang, avec ses dangers

Enfin, on a mis récemment au point deux autres techniques qui permettent de ne pas faire d'intraveineuse et de ne pas utiliser le milieu de Pitkin :

— injections sous-cutanées de sel de sodium de l'héparine, à raison de 30 mg toutes les trois heures. Il faut chercher à obtenir des T.C. égaux à trois fois la normale, soit trente à quarante-cinq minutes ;

— injections intramusculaires intermittentes de solution aqueuse concentrée d'héparine à raison de 100 mg par centimètre cube.

Il faut faire 100 mg toutes les huit heures pour les patients de 50 à 65 kg, et 120 mg toutes les douze heures pour ceux pesant de 65 à 75 kg.

La dose maxima journalière est de 450 mg.

L'effet d'une dose se manifeste en trente à soixante minutes et atteint son maxima entre quatre à six heures.

Les résultats seraient identiques à ceux obtenus par les autres méthodes.

En pratique, la majorité des auteurs se rallie à la *technique suivante* :

Une dose d'attaque assez forte de 500 mg par jour, ou plus, selon l'intensité du tableau clinique, en six injections intraveineuses à quatre heures d'intervalle, pendant deux à quatre jours.

Puis, vers le deuxième ou le quatrième jour, quand la douleur aura disparu, on passera à 400 mg en trois injections, puis 250 mg par jour en deux injections.

On ne cessera complètement que lorsque le malade aura repris une activité suffisante et qu'on le jugera guéri sur la disparition des signes locaux et généraux depuis trois jours au moins. Le test de guérison absolue est la possibilité de marche pendant quatre heures sans apparition d'œdème.

Dans l'appréciation de ces doses, un autre élément que l'état clinique entre en jeu : c'est celui donné par les examens humoraux dont on se sert pour contrôler l'action de l'héparine ou la coagulation. Le test utilisé est la mesure du temps de coagulation du sang total, soit grossièrement dans un tube, soit par l'utilisation du photomètre de Meunier.

On fait une mesure du T.C. avant tout début du traitement et on la répète deux fois par jour, au même moment, par rapport aux injections (et surtout après écoulement d'un même laps de temps entre l'injection précédente et le moment de la mesure).

Si la mesure initiale montre un T.C. de quinze minutes, on diminue les doses prévues de moitié.

LES RÉSULTATS DU TRAITEMENT A L'HÉPARINE.

En 1937, BEST, MURRAY, JAKES, PERRET, publient les observations expérimentales du traitement anticoagulant par l'héparine chez des chiens.

Soit une série de 57 chiens non héparinés chez lesquels on cherche à déterminer des thromboses veineuses par les techniques de laboratoire habituelles. On obtient 49 thromboses, 8 chiens seulement en restent indemnes.

Et une série comparative de 44 chiens héparinés : on obtient alors 7 thromboses, les 37 autres chiens restent indemnes.

De même, SOLANDT et BEST, en 1938, injectent dans les artères coronaires de 12 chiens du ricinoléate de Na. Ils obtiennent 11 thromboses.

Un autre groupe de 12 chiens mis dans les mêmes conditions, mais ayant reçu de l'héparine, ne fait qu'une thrombose.

Dès cette époque, on commence à connaître les résultats d'essais cliniques.

Il semble que ce soit les ophtalmologistes qui ont les premiers montré l'intérêt de l'héparine dans la maladie thrombosante, en l'appliquant à une forme particulièrement grave : la thrombose de la veine centrale de la rétine.

HOLMIN (de Stockholm), en 1937, l'essaye dans un cas sans espoir : il donna 150 mg 3 à 4 fois par jour, pendant dix jours. Contrairement à toute attente (le traitement avait été commencé le troisième jour de l'évolution), le malade regagne une acuité visuelle de 9/10^e en neuf jours.

De même, BÖSTROM et William OLSSON l'utilisent sur une lésion vieille d'un mois : l'acuité visuelle passe de 1/10^e à 4/10^e en cinq jours, et à 6/10^e ensuite, par poursuite du traitement à raison de 100 à 150 mg, deux à trois fois par jour.

PLOMAN enfin rapporte une statistique de 80 cas :

- 40 avec une thrombose de la veine centrale de la rétine ;
- 40 avec une thrombose des veines collatérales.

Dans le premier groupe, 38 sont examinés au bout de deux jours :

- 21 ont une acuité passée de 0,3 à 0,8 ;
- 4 n'ont pas varié ;
- 13 sont moins bien.

Dans huit des quarante cas, la tension oculaire s'éleva et l'on du procéder à une énucléation pour glaucome.

Dans le deuxième groupe :

- 14 cas améliorés ;
- 12 inchangés ;
- 5 aggravés.

Ceci à raison de 150 mg, deux fois par jour, pendant dix jours.

L'école suédoise pense qu'on peut obtenir de meilleurs résultats en augmentant les doses jusqu'à 450 mg, auxquelles on parvient au bout de quelques jours (car les trop fortes doses d'emblée exposent à des hémorragies rétinienues).

Mais c'est dans les cas de maladie thrombo-embolique vraie (avec ou sans embolie pulmonaire) que l'étude des statistiques montre le grand progrès réalisé depuis l'utilisation des anticoagulants.

On peut les utiliser préventivement, après une intervention réputée thrombosante, ou bien curativement lorsqu'une phlébite commence ou est déjà installée.

Préventivement, citons à ce sujet la très importante statistique de CRAAFORD et JORPES (1941), extrêmement détaillée et opposant deux séries post-opératoires.

Sur un total de 302 malades ayant subi diverses interventions allant de la cure de hernie à l'amputation du rectum pour cancer, on trouve 72 malades ayant présenté des signes de maladie thrombo-embolique prouvée ou seulement suspectée. Il reste 248 cas indemnes de toute maladie thrombo-embolique.

Au contraire, sur un total de 325 malades ayant subi des interventions de même ordre, mais traités préventivement par l'héparine dans les jours suivant l'intervention, on note en tout et pour tout 3 cas de fièvre et tachycardie inexplicables pouvant être considérées comme des manifestations d'une maladie thrombo-embolique qui n'a pas fait sa preuve ultérieurement.

Le traitement institué dans cette série fut le suivant :

Héparine intraveineuse dès la quatrième heure pendant sept jours à raison de 4 injections quotidiennes à des intervalles de six heures, aux doses de : 50 + 50 + 50 + 100 mg à 6 heures, 12 heures, 18 heures et 24 heures.

Curativement aussi l'héparine présente un grand intérêt. En témoignent les importantes statistiques de BAUER et celles de ZILLIACUS.

BAUER, en 1940, publie les chiffres suivants :

- 3 embolies pulmonaires mortelles sur 209 cas de maladie thrombo-embolique, au lieu de 47 embolies pulmonaires mortelles sur 264 cas non traités par l'héparine.

C'est-à-dire que la médication héparinée a fait passer le pourcentage des embolies mortelles de 17,8 % à 1,5 %.

De même ZILLIACUS, qui montre que pour deux séries comparées de 214 témoins et de 576 malades traités les pourcentages de complications diminuent considérablement dans la série traitée :

- 1,4 % d'embolies pulm. globale au lieu de 28 % ;
- 0,2 % d'embolies pulm. mortelle au lieu de 0,3 % ;
- 1,4 % d'extension à l'autre jambe au lieu de 30,8 %.

Par conséquent, l'emploi préventif post-opératoire d'héparine permet d'éviter chez le plus grand nombre de patients l'apparition de la maladie thrombo-embolique ; son utilisation chez ceux qui en sont atteints permet d'en limiter les complications.

Voyons de plus près quels sont les avantages qu'on retire du traitement un tel malade.

Nous présentons les observations de trois malades traités par l'héparine dans le service du Docteur DEPARIS au Kremlin-Bicêtre.

OBSERVATION N° 1.

Mme Han... Fu..., trente-cinq ans.

Entrée le 11 juillet 1950, envoyée par son médecin avec le diagnostic de phlébite du membre inférieur droit.

Début en pleine santé apparente par une douleur brutale dans le mollet, l'obligeant à suspendre toute activité. Température à 37°5. Pouls rapide (sans précision).

Dès l'arrivée : injection intraveineuse de 100 mg d'héparine. Dans la nuit du 11 au 12, la douleur s'étend à l'aîne mais disparaît dans tout le membre peu de temps après la deuxième injection d'héparine.

Le soir du 12, la température est à 39°4. Le temps de coagulation à dix-huit minutes.

Le 13, la douleur spontanée a disparu. La température le matin est à 38°. Pouls à 100.

On fait dans la journée 400 mg d'héparine. Le temps de coagulation est à quinze minutes.

A l'examen, dilatation modérée du réseau veineux sous-cutané du membre inférieur droit. Cicatrices d'ulcères « variqueux » à la cheville (ils ont duré quinze ans sans discontinuité, mais sont refermés depuis un an).

Coloration normale des téguments.

Augmentation discrète de volume du membre.

Pas de signe du godet mais tissu sous-cutané sensible à la palpation.

Mollet tendu, ferme, douloureux au ballotement. Trajet douloureux de la saphène interne droite dont on sent le cordon.

Légère hydarthrose à droite.

Pas de douleur à la palpation rétrocrurale.

Examen général : rien à signaler.

Antécédents : phlébite après son deuxième accouchement ayant débuté à droite puis s'étendant à gauche, traînant pendant cinq mois.

Un an après les ulcères apparaissent et dureront quinze ans. Aucune séquelle motrice.

Dernièrement, aménorrhée de deux mois avec gonflement douloureux des seins. Lorsque les règles reviennent : perd de nombreux caillots. Fausse-couche ?

Traitement : pénicilline : 500.000 U.O. du 12 au 19 juillet 1951.

Héparine :

- 100 mg à son arrivée le 11 ;
- 400 mg le 12 et le 13 ;
- 300 mg le 14, 15, 16 ;
- 200 mg le 17, 18.

Infiltration novocaïnique : du 13 au 18 juillet, une par jour.

Sort guérie le 24 juillet.

Evolution : température fébrile du 12 au 15 inclus. Température normale à partir du 16.

En résumé : thrombo-phlébite d'origine variqueuse ou *post-abortionum*, avec fièvre, chez une porteuse chronique de varices, ancienne phlébitique, ayant présenté pendant quinze ans des troubles trophiques à type d'ulcère de la jambe droite.

Le traitement à base d'héparine (2,200 mg en 7 jours). Pénicilline et infiltrations lombaires, lui permet de sortir guérie au bout de 13 jours.

OBSERVATION N° 2.

Mme Sim... Fos..., vingt-six ans.

Entrée le 24 *avril* 1950 pour phlébite du membre inférieur gauche, alors qu'enceinte de deux mois environ.

Début le 21 avril (trois jours auparavant) par une douleur vive à l'aîne gauche avant de se lever. L'aspect du membre inférieur correspondant est cependant normal.

Se lève malgré sa douleur, mais rapidement le membre devient violacé, augmente de volume.

Les douleurs s'accroissent.

Ni fièvre, ni frissons.

A l'examen, le 24, douleurs intenses pulsatiles à l'aîne et à la face postérieure du mollet gauche. La jambe a encore augmenté de volume. Méplats et saillies sont effacés. Cyanose des téguments. Œdème dur prenant légèrement le godet, très douloureux à la pression.

Hydarthrose du genou gauche donnant un choc rotulien net. Quelques ganglions rétrocruraux à gauche.

Le reste de l'examen est négatif.

Cependant, pouls à 100. Température à 37°.

Le 25 avril, le traitement par l'héparine est institué : 350 mg par jours pris en trois fois, injections intraveineuses.

Le pouls se ralentit dès le 30. L'état local reste cependant peu changé. Sur l'abdomen apparaîtront bientôt des taches rosées dont l'origine est inexpliquée, le séro-diagnostic de Widal étant négatif et la rate normale.

La numération montre :

— globules rouges	3.050.000
— globules blancs	9.500
— poly. neutro.	85 %

Le traitement :

Pénicilline : 500.000 U.O. du 25 au 28.

Héparine : 350 mg en injections intraveineuses trois fois par jour.
du 25 avril au 2 mai inclus.

La courbe thermique évolue de la manière suivante :

- subfébrile du 25 avril au 3 mai;
- normale ensuite.

La courbe du pouls :

- 100 à l'entrée, se ralentit dès le 30;
- aux alentours de 80 ensuite.

Le temps de coagulation est restée en moyenne à quinze minutes.

Antécédents :

Lors d'une grossesse (la première), en 1948, a ressenti un violent point de côté droit sans signes cliniques. Mais la radio post-natale a montré un comblement du cul-de-sac pleural droit.

Aucune explication traumatique ou infectieuse à la thrombose actuelle.

Sort guérie le 30 mai.

En résumé : thrombo-phlébite de la grossesse avec léger mouvement fébrile mais importante participation artérielle vraisemblable («*Phlegmatia coerulea dolens* »), chez une jeune femme ayant déjà présenté une embolie pulmonaire par phlébite latente au cours d'une première grossesse.

Elle sort guérie au bout de cinq semaines après avoir reçu 2.800 mg d'héparine en huit jours.

OBSERVATION N° 3.

Guy Gas..., quarante ans, ajusteur.

Entre le 19 juin.

Le 17, soit dix-sept jours après une cure de hernie bilatérale sans histoire post-opératoire autre que deux sondages vésicaux, il ressent de violentes douleurs dans le membre inférieur gauche au niveau du mollet et de la face interne de la cuisse. Apparaissent à la marche, qu'elles rendent impossible. Calmées par le décubitus.

Aucune modification locale selon les dires du malade.

Le 18, il reste couché car les douleurs sont intenses au moindre mouvement.

La température est à 37°3.

Hospitalisé le 19 juin.

Douleur à la racine du membre et sur le trajet de la saphène interne, mais il n'y a pas d'œdème.

Température à 37°1, mais pouls à 120.

Le soir, la température est à 37°8 et le membre augmente de volume dans son ensemble.

Le 20 : température à 37°5, pouls à 85.

Douleurs diminuées, remplacées par la sensation de pesanteur.

Examen du membre inférieur gauche :

Œdème sans godet. Réseau veineux collatéral. Augmentation nette de la chaleur locale. Hydarthrose du genou. Signe d'Homans positif.

Membre inférieur droit : rien à signaler.

Etat général : rien à signaler.

Sédimentation : 25 — 50 — 100.

Traitement :

Héparine : 200 mg le 21; 300 mg les 22, 23, 24; 100 le 25. Arrêt.

Soit 1.200 mg en cinq jours.

Sort le 8 juillet.

En résumé : thrombo-phlébite post-opératoire d'apparition tardive chez un homme de quarante ans. Guéri après trois semaines d'hospitalisation et un traitement d'héparine de 1.200 mg en cinq jours.

La lecture de ces trois observations permet tout d'abord de constater l'abrégement de l'évolution globale par le traitement hépariné (associé à la pénicilline dans les deux premiers cas, étant donné leur caractère nettement inflammatoire avec fièvre).

Dans l'observation n° 1, la malade sort guérie au bout de treize jours (les infiltrations lombaires ont d'ailleurs joué un rôle favorisant sur les œdèmes. Remarquons de plus qu'elles n'ont pas

donné lieu à des accidents bien qu'étant pratiquées au cours du traitement hépariné).

Dans l'observation n° 3, l'évolution dure trois semaines.

Dans l'observation n° 2, elle s'étend sur cinq semaines, mais il s'agit d'une patiente vraisemblablement déjà atteinte profondément au point de vue vasculaire, puisqu'au cours de la première grossesse elle a déjà fait un épisode pulmonaire avec séquelles radiologiques d'ordre pleural qu'on peut faire entrer dans le cadre de ce que DUCUING appelait les « formes à pneumopathies bénignes des phlébites latentes et méconnues ». De plus, il est certain que la lésion artérielle associée n'a pas été sans gêner considérablement le retour du membre à une condition apparemment normale.

D'autre part, on peut noter l'absence de toute complication évolutive : pas d'embolie, pas d'extension de la thrombose et les observations ne font pas mention de séquelles motrices ou trophiques.

Dans le détail des cas, on remarque :

— la *disparition rapide des douleurs*, en particulier dans l'observation n° 1 où la douleur, qui avait gagné tout le membre inférieur, disparaît peu de temps après la deuxième injection intraveineuse d'héparine, c'est-à-dire environ vingt-quatre heures après le début brutal d'une thrombo-phlébite à symptomatologie fonctionnelle et générale assez tapageuse ;

— l'action *sur le pouls* semble aussi assez rapide et c'est vraisemblablement là un test important de l'action favorable du médicament ;

— la *température diminue* rapidement et en moyenne elle est revenue à la normale en moins d'une semaine. Mais elle n'est pas constante, quoique dans ces trois cas il y ait toujours eu au moins un petit fébricule à 37°8.

Une température normale avec un pouls rapide doit faire penser que le processus thrombosant continue activement.

Enfin, il semble que l'utilisation de l'héparine limite le développement de l'œdème et en favorise la résorption. En particulier dans l'observation n° 9, citée par VASSY dans sa thèse.

Néanmoins, cette action sur l'œdème est la moins constante ; il persiste parfois encore au lever.

Il est un autre élément sur lequel quelques auteurs insistent : c'est l'action sur l'*angoisse*, le sentiment de peur qu'éprouvent certains malades (surtout s'il y a embolie). On note en général un apaisement rapide par le traitement anticoagulant.

Cependant, le traitement par l'héparine ne compte pas que des succès : il a ses échecs et ses dangers.

LES ÉCHECS DU TRAITEMENT PAR L'HÉPARINE.

Citons les observations de ROSKAM et FONTAINE qu'ils racontent dans leur livre sur les thromboses.

OBSERVATION N° 1.

Homme de cinquante-huit ans, ayant une ischémie grave du pied droit par obstruction de l'artère fémorale superficielle. On intervient en un temps, au cours duquel on désobstrue l'artère et on fait une sympathectomie basse : au cours de la première partie de l'opération on injecte I.V. 150 mg d'héparine qu'on continue ensuite par 120 mg I.M./24 heures.

Le surlendemain : mort subite, que l'autopsie révèle due à une volumineuse hémorragie interne par la cicatrice de sympathectomie. Donc : hypocoagulabilité importante. Néanmoins, on découvre une thrombose reconstituée de l'artère qui avait été désobstruée.

OBSERVATION N° 2.

Homme de soixante-neuf ans, venu pour anévrisme thrombosé en voie de rupture chez un polyanévrismal. Dans les huit jours qui suivent l'intervention, tout va bien. On maintient le temps de coagulation entre quinze et vingt minutes par trois fois 60 mg par vingt-quatre heures d'héparine.

Le neuvième jour : mort subite. A l'autopsie : les tissus saignent à la coupe, mais on trouve un volumineux embol des artères pulmonaires : caillot de 30 cm de long, provenant d'une veine fémorale. Aucune trace de coagulation *post-mortem*.

LES DANGERS.

HUGUIER, BOUDENES, GIRAULT, MAGDELEINE, ont signalé la possibilité d'une phase d'hypercoagulabilité sanguine suivant la prise d'anticoagulant et précédant la grande phase d'hypocoagulabilité. C'est ainsi que deux heures après l'injection de 125 mg d'héparine, le temps de coagulation, qui était avant l'injection de 14 minutes, passe à 4 minutes.

Nous avons dit plus haut que ceci avait déjà été remarqué par HOWELL et ses collaborateurs, mais ne fut plus retrouvé quand une héparine très pure fut utilisée.

D'autre part, ROSKAM et FONTAINE racontent l'observation d'une malade ayant transformé, par l'action de l'héparine, une thrombophlébite en phlébo-thrombose emboligène. Un traitement à raison de 800 mg par jour a fait diminuer température et œdème en quarante-huit heures.

Au bout de treize jours, la malade semble guérie.

Le matin du quatorzième jour : embolie foudroyante.

A l'autopsie : embolie pulmonaire massive avec thrombose de la veine fémorale droite, de l'iliaque, de la veine cave inférieure jusqu'à 1,5 cm des veines rénales.

Enfin, l'un des dangers essentiels est l'hémorragie donnant lieu à des hématomes des plaies opératoires, hémithorax après infarctus pulmonaire, épistaxis, gingivorragies, etc...

Heureusement, elle est assez facilement contrôlable : il faut cesser les injections d'héparine dont l'action est éphémère et ne se fait donc bientôt plus sentir. Le sang retrouve sa coagulabilité première.

S'il est nécessaire, on injecte I.V. du sulfate de protamine en solution à 2,2 % qui neutralise l'effet de l'héparine (CHOLGRAFF et OLSEN, 1937). La dose est de 1 mg pour 1,5 mg d'héparine. Les auteurs cités ont signalé quelques incidents après de fortes doses : faiblesse générale, impossibilité de se lever, convulsions parfois.

JORPES ne les a pas observés après injection intraveineuse de 20 à 75 mg de sulfate de protamine en solution à 2 %.

Ce danger d'hémorragie rend donc nécessaire le *contrôle* du traitement par héparine : il faut mesurer le temps de coagulation et s'efforcer de le maintenir entre 20 à 31 minutes. Pour cela, on fera varier les doses selon les valeurs de ce T.C. En règle générale, au bout de quelques jours, des doses moindres qu'au début sont nécessaires pour parvenir au même résultat.

Outre l'hémorragie, on peut encore parfois se trouver en présence d'accidents anaphylactiques — rares depuis la purification — ou d'accidents toxiques : frissons, fièvre, lombalgies, céphalalgies.

Par conséquent, le traitement n'est pas absolument anodin : c'est pourquoi il faut en respecter scrupuleusement les contre-indications.

LES CONTRE-INDICATIONS.

Ne pas faire d'héparine au cours des affections hémorragiques :

- endocardites lentes ou subaiguës ;
- maladies infectieuses hémorragiques ;
- hémopathies ;
- avitaminoses type scorbut ;
- tous les purpuras ;

ni dans les cas où une plaie opératoire ou pathologique existe :

- plaies ouvertes, ulcéreuses des téguments ou des organes ;
- drains, sondes à demeure ;
- récentes interventions sur les centres nerveux (au niveau desquels le moindre saignement serait catastrophique) ;
- récentes interventions sur le globe oculaire ;
- imminence d'une opération chirurgicale ;

Laisser s'écouler quatre jours après une intervention chirurgicale ou obstétricale, y compris le simple accouchement normal.

Il semble inoffensif pour la mère et l'enfant d'instituer un tel traitement au cours d'une grossesse.

Enfin, les règles ne sont pas une contre-indication.

LES CONDITIONS DU SUCCÈS DE CE TRAITEMENT.

Comme toujours en médecine, le traitement est d'autant plus actif qu'il est institué plus tôt. Ce qui se comprend aisément dans

le cas de la maladie thrombo-embolique. Il vaut mieux intervenir au stade de phlébo-thrombose, lorsque le thrombus n'oblitére pas encore complètement la veine, lorsqu'il n'a pas encore entraîné des lésions irréversibles de ses parois, lorsque surtout, le caillot est limité aux petites veines du mollet ou de la plante du pied, respectant encore les gros troncs veineux, créant ainsi un minimum de perturbation circulatoire. C'est pourquoi la plupart des auteurs se sont attachés à décrire des *signes précoces* de thrombose veineuse, permettant au moins d'en soupçonner l'installation sinon de la prouver.

Parmi ces signes fidèles, citons :

— l'accélération du pouls non en rapport avec la température, signe capital, à rechercher plusieurs fois par jour, car au début cette accélération n'est que passagère, par crises ;

— la dorsi-flexion douloureuse du pied, signe d'Homans ;

— la douleur à la pression plantaire pré-calcanéenne ;

— la douleur à la pression des vaisseaux tibiaux postérieurs sur la ligne médiane du mollet ;

— la douleur au ballottement transversal du mollet ;

— la douleur à la palpation de la région des muscles adducteurs de la cuisse ;

— l'existence de veines collatérales pré-tibiales (signe de Pratt) ;

— la cyanose du pied en position déclive ;

— le test d'Aldrich et Mac Clure enfin, dont AUDIER a montré tout l'intérêt. (Si la résorption d'une boule d'œdème réalisée par injection strictement intra-dermique d'une quantité de soluté de ClNa à 8 ‰, égale à deux divisions de la seringue de Barthélémy, se fait en moins de 30 minutes (au lieu de 40 à 90 minutes normalement), il y a une hydrophilie exagérée des tissus très en faveur du diagnostic possible de phlébite.)

Tous signes particulièrement évocateurs, surtout s'ils sont unilatéraux.

Les expériences de RABINOVITCH et PINES (1943) montrent très nettement que l'action du traitement devient inopérante si on laisse les lésions s'organiser et s'étendre. Or, ceci est question de jours. Ces auteurs déterminent une lésion de la jugulaire chez des lapins par étirement au doigt et pose d'une sténose lâche.

Les vaisseaux lésés régénèrent et restent entièrement perméables si l'héparine est administrée dans les premières vingt-quatre heures et pendant cinq jours au moins. Si le traitement commence le deuxième jour, le thrombus déjà formé disparaît quatre fois sur cinq. Si le traitement commence le troisième jour, la résorption ne se fait plus que trois fois sur six. Si le traitement commence le sixième jour ou après, il reste inefficace.

Un autre élément important du succès est la mobilisation associée qui lutte contre la stase. Ceci est vrai aussi pour le traitement par le Dicoumarol et ses dérivés ; c'est pourquoi nous l'étudierons dans un court chapitre commun.

LA DICOUMARINE ET SES DÉRIVÉS

En 1921, les troupeaux de bétail du Canada étaient décimés par des hémorragies incoercibles, survenant à la suite de blessures légères ou d'interventions chirurgicales. Deux vétérinaires, SCHOFFIELD et RODERICK, parvinrent à établir, en 1921, qu'il s'agissait d'une affection provoquée par l'ingestion de *mélilot* (ou trèfle doux : *Melilotus alba*) parasité par des moisissures particulières — d'où le nom de « Sweet-clover disease » donné à ces syndromes.

En 1939, CAMPBELL obtint à partir du mélilot un produit pur cristallisé, de formule brute : $C^{10}H^{12}O^6$, doué des propriétés anticoagulantes du trèfle doux gâté.

En 1940, HUEBNER et STAHMANN, LINK, en firent la synthèse. Il s'agissait de la Dicoumarine, bien connue des chimistes puisque, dès 1903, l'allemand AUSCHÜTZ en avait fait, le premier, la synthèse.

CONSTITUTION CHIMIQUE.

Elle répond à la formule $C^{10}H^{12}O^6$ donnée par CAMPBELL.

C'est un corps de constitution relativement simple — le 3-3' méthylène-bis - 4 4' hydroxy-coumarine.

Confrontons dès maintenant cette formule avec celle de la vitamine K qui est la 3-méthyl-4 hydroxy-coumarine.

Nous voyons qu'elles sont bien proches. On peut considérer la dicoumarine comme provenant d'un doublement de la molécule de vitamine K. C'est dans cette parenté chimique qu'il faut rechercher la cause de l'action de la dicoumarine.

On connaît en effet d'autres corps coagulants dont le doublement de la molécule détermine l'action inverse, anticoagulante : le *phticol* et le *diphticol*.

MODE DE PRÉPARATION.

On l'a obtenue au début à partir du mélilot moisi. Il est plus commode de la préparer par synthèse. Plusieurs méthodes sont possibles. Le meilleur procédé semble celui de PAULY et LOCKEMAN (1915), qui la font dériver du salicylate de méthyle.

PROPRIÉTÉS.

C'est une poudre blanche cristallisée, insoluble dans l'eau, très peu soluble dans les solvants organiques, soluble dans les alcalis dilués, par suite de formation de sels, en particulier le sel de lithium qui est le plus soluble : formant un dicoumarolate dimétallique. Son insolubilité est vraisemblablement la cause de son action inégale selon les sujets.

MODE D'ACTION PHYSIOLOGIQUE.

L'action essentielle de la dicoumarine est de déterminer *in vivo* une diminution de la quantité de prothrombine du sang : ce qui apporte une gêne importante à la réalisation du premier temps de la coagulation. Ceci résulte d'une inhibition de la formation de prothrombine dans le foie.

On sait, en effet, que celle-ci s'y forme sous l'action de la vitamine K. Or, la dicoumarine agit comme une anti-vitamine K, ainsi que JANSEN et GLOEVIND l'ont démontré chez le poulet carencé en cette vitamine K.

Cet antagonisme est sans doute le résultat d'une substitution de la vitamine K par la dicoumarine, du fait de la similitude de leurs structures chimiques.

Ceci explique pourquoi la dicoumarine n'est pas anticoagulante *in vitro*. Elle ne peut agir que par l'intermédiaire hépatique. C'est aussi la raison pour laquelle elle n'agit qu'après un temps de latence de quarante-huit heures environ. Il faut en effet que la prothrombine existante disparaisse.

D'autre part, on comprend facilement que l'action en soit durable, car pour que tout rentre dans l'ordre, il faut que le foie ait le temps de faire de nouveau la synthèse de la prothrombine et d'en faire monter le taux au niveau convenable.

UTILISATION DE LA DICOUMARINE.

Avant son utilisation chez l'homme, elle fut expérimentée chez l'animal. En France, ce sont surtout J. VARANGOT et VASSY qui l'étudièrent chez le lapin ; à l'étranger, DALES et JACQUES, BOLL-MANN et PRESTON.

Il est donc possible de reproduire la « maladie du mélilot gâté ». Les animaux présentent des hémorragies profuses ; l'autopsie montre des suffusions sanguines sous-cutanées, intra-musculaires, intra-viscérales, une dilatation des capillaires, mais aucune lésion parenchymateuse et, en particulier, pas hépatique.

L'hypothrombinémie se produit en moyenne au bout de quarante-huit heures, que le produit soit administré per os ou en injection intraveineuse : donc la prothrombine circulante reste active et seule sa genèse (hépatique) est troublée.

Une dose unique de 3 mg par kilo de poids entraîne une chute de prothrombine dont le maximum se situe au troisième jour après l'absorption et dont l'effet se poursuit, en s'atténuant, jusqu'aux sixième et septième jours.

Il semble qu'il existe une « dose-seuil », mais en accroissant la dose on n'accentue pas la chute du taux de prothrombine, on prolonge seulement sa durée.

L'ensemble des expérimentateurs s'accorde pour noter une grande variabilité individuelle du taux de prothrombine pour une même dose. J. VARANGOT et VASSY ont étudié 200 lapins en trois séries. Ils réalisent une thrombose de la jugulaire en s'inspirant des travaux de REILLY et GRISLAIN (thrombose par toxine microbienne) et administrent la dicoumarine par voie intraveineuse ou per os.

- Les témoins font une thrombose dans 70 à 80 % des cas ;
- les sujets traités font une thrombose dans 23 à 36 % des cas.

EN CLINIQUE.

De nombreux auteurs français et étrangers ont publié leurs observations concernant le traitement de la maladie thrombo-embolique par la Dicoumarine.

BRUZELIUS, par exemple, en 1945, présente la statistique suivante :

De novembre 1941 à avril 1944 : 1.656 cas suivis à la clinique chirurgicale de Lund et traités par la Dicoumarine :

- 1.448 à titre de prophylaxie post-opératoire ;
- 113 à titre de traitement de la maladie thrombo-embolique ;
- 95 à titre de prophylaxie tardive ou traitement précoce.

Les doses ont été les suivantes :

— *Utilisation prophylactique précoce :*

Dose initiale de 0,25 g, modifiée ensuite selon le taux de prothrombine, mesuré chaque jour pendant la durée du traitement.

— *Traitement curatif, précoce ou non :*

Dose initiale de 0,50 g en moyenne, en tenant compte des cas particuliers (âge, état général, etc...). L'auteur signale aussi les considérables différences individuelles, selon la catégorie de malade et selon l'affection qu'il présente.

Les résultats statistiques sont comparés avec ceux de la période 1930 à 1939.

Depuis l'introduction de la Dicoumarine post-opératoire, on a noté 1,5 % de maladie thrombo-embolique au lieu de 2,8 %. Cette proportion restant celle observée chez les malades témoins non soumis au traitement anticoagulant.

Les embolies pulmonaires post-opératoires, mortelles, sont passées de 0,4 % à 0,16 %. Il y en a eu quand même deux cas sous traitement préventif correct.

De même, ALLEN, de la Mayo Clinic de Rochester, expose les résultats suivants :

280 cas de thrombose veineuse post-opératoire.

Le traitement par la Dicoumarine permet d'obtenir 272 guérisons sans complications et l'on n'a noté aucune complication mortelle. Si le pourcentage était resté le même qu'avant l'utilisation de ce produit, il aurait dû y avoir 16 embolies mortelles et 68 extensions du processus thrombosant.

Dans 292 cas d'embolies pulmonaires post-opératoires, il n'y a eu qu'un décès et trois récidives, au lieu de 53 décès et 127 récidives.

Dans 716 cas d'hystérectomies abdominales, le traitement prophylactique permit de n'avoir que deux thromboses sans embolie mortelle, au lieu de 29 thromboses et 5 embolies mortelles.

Et ALLEN conclut que, sur 1.696 cas chirurgicaux, la Dicoumarine a permis de sauver 73 vies humaines et qu'à 211 malades a été évitée, soit une thrombose veineuse, soit une embolie pulmonaire.

L'ensemble des auteurs est donc maintenant d'accord pour constater l'efficacité du traitement préventif et curatif de la maladie thrombo-embolique par la Dicoumarine, mais à condition que soient respectées quelques règles simples de son utilisation.

Il faut d'abord que les indications soient judicieusement posées. Un sujet normal est beaucoup plus sensible au traitement qu'un sujet qui en est justiciable. Ceci se comprend si l'on se rappelle que le stigmate humoral essentiel d'un sujet atteint de maladie thrombo-embolique est l'*hypercoagulabilité*.

Il faut bien insister sur le fait que le traitement par la Dicoumarine doit être contrôlé constamment par la mesure du taux de prothrombine selon la méthode de Quick.

Les doses devront être suffisantes sans être excessives (ni trop, ni trop peu) et s'adapteront aux renseignements fournis par le le taux de prothrombine.

LES DOSES.

Il faut administrer chez l'homme une dose minima de 100 mg pour observer un effet appréciable sur la prothrombinémie.

L'ingestion de 300 mg de Dicoumarine provoque après une période de latence de vingt-quatre à soixante-douze heures au maximum, une chute progressive du taux de la prothrombine circulante.

Si cette dose est unique, son effet se maintient pendant vingt quatre heures et s'atténue petit à petit.

Si on répète la prise des doses, le taux de la prothrombine se maintient diminué, non seulement pendant la durée d'absorption du médicament, mais encore quelques jours après.

WRIGHT et PRANDONI ont montré que l'administration d'une dose massive en une fois avait moins d'action que la même dose en prises fractionnées.

ALLEN, BARKER et WAUGH recommandent la technique suivante :

- premier jour : 300 mg ;
- deuxième jour : 200 mg ;
- troisième jour : 100 mg.

A partir de ce moment, mesurer chaque jour le taux de prothrombine et donner 100 mg chaque fois que le taux remonte au-dessus de 50 %.

Ceci est très rationnel, mais exige la mesure du taux de prothrombine, mesure délicate et encore peu courante en dehors des centres hospitaliers.

C'est pourquoi on essaye de s'en affranchir par la posologie suivante :

- premier jour : 300 mg ;
- deuxième jour : 300 mg ;

ou bien :

- premier jour : 300 mg ;
- deuxième jour : 200 mg ;
- troisième jour : 100 mg.

Si les signes cliniques l'imposent, on pourra ordonner 100 mg vers le septième jour, mais sans dépasser, sous aucun prétexte, la dose totale de 800 mg, à moins de se couvrir par la mesure du temps de Quick.

Ces doses s'entendent aussi bien pour le traitement curatif que préventif de la maladie thrombo-embolique dans ses manifestations thrombosantes pures, ou emboliques pures, ou associées.

P. ULRICH a proposé une autre méthode applicable aux cas de prévention opératoire :

— donner 800 mg en une seule prise le quatrième ou le cinquième jour après l'intervention (pas avant) ;

— l'action du produit a lieu en quarante-huit heures et dure 8 à 10 jours ;

— au bout du dixième jour, nouvelle prise de 600 mg.

Tout ceci n'est qu'un schéma général qu'il faudra adapter à chaque cas particulier. VASSY, BARKER, WAUGH, BINGHAM ont beaucoup insisté sur la variabilité de l'action de la dicoumarine selon les sujets. Il faut rechercher là la raison des échecs de ce traitement, et aussi sans doute des dangers qu'il comporte.

LES ÉCHECS.

Ils semblent relativement fréquents. Tous les auteurs ayant utilisé la dicoumarine en signalent.

BRUZELIUS note que sur 348 sujets ayant subi un traitement prophylactique il y a eu :

— 10 cas de thrombose avec embolie ;

— 4 cas de thromboses sans embolie ;

— 5 cas d'embolie sans thrombose ;

et trois fois des complications sont survenues alors que le traitement s'avérait efficace.

Sur 113 sujets ayant un traitement curatif, il signale la récurrence ou la progression des thromboses 23 fois, dont 8 au cours d'un traitement considéré comme actif.

Néanmoins, les récurrences de thromboses ou les embolies sont passées de 40 à 10 % des cas depuis qu'on utilise la dicoumarine. Et déjà J. VARANGOT et VASSY, dans leurs expériences sur le lapin, avaient bien diminué le pourcentage des thromboses obtenues, mais elles étaient quand même encore en proportion non négligeable (36 %, 22 %).

Il est d'ailleurs à noter que certains de ces échecs surviennent chez des malades traités correctement, pour qui le traitement semble actif et chez qui le taux de prothrombine a été normalement abaissé. Ceci s'explique par la notion d'une dissociation entre la tendance d'hypercoagulabilité globale du sang du sujet et la pro-

thrombinémie. Cette divergence en apparence paradoxale provient de la présence en excès de facteurs de la coagulation, autres que la prothrombine. J.-P. SOULIER et Mlle LE BOLLOCH ont bien étudié ces faits à l'aide du test de tolérance à l'héparine. Ils ont montré qu'un sujet ayant un taux de prothrombine assez bas peut quand même être en hypercoagulabilité ; le contraire est d'ailleurs vrai, ce qui explique les hémorragies (comme nous le verrons plus loin) pour un taux de prothrombine resté au-dessus de la limite reconnue critique.

Les auteurs ont défini, pour un sujet donné, ce qu'ils appellent le « *taux efficace* », qui est le taux de prothrombine correspondant à un temps de tolérance à l'héparine (à 1 unité), double du temps du témoin.

Ils ont aussi noté une évolution des tests de tolérance à l'héparine au décours du traitement. Il arrive un moment où le sujet qui était en hypercoagulabilité passe en hypocoagulabilité. Au taux de prothrombine qui tient l'équilibre entre les deux, est donné le nom de « *taux de neutralisation* ». Il est défini par l'égalité du temps du malade et du temps témoin au test à la tolérance d'une unité d'héparine. Ce « *virage* » est nettement visible dans l'observation n° 6 de la thèse de VASSY.

Femme de trente-sept ans, enceinte de huit mois et demi, qui fait une phlébite du membre inférieur droit.

Le 23 décembre, on lui donne 400 mg de dicoumarine.

Le 27 décembre, on lui en donne 300 mg.

Le taux de prothrombine reste entre 30 et 50 % pendant sept jours.

Elle accouche le 16 janvier, mais les douleurs du mollet la reprennent. On redonne de la dicoumarine, aux mêmes doses et au même rythme.

Le lendemain de la deuxième prise, le taux de prothrombine est à 25 %.

Deux jours après : hémorragies vaginales importantes ; le taux de prothrombine est à 5 %. Il restera entre 3 et 7 % pendant sept jours, pendant lesquels la femme saigne malgré le traitement. Elle sort de son plein gré malgré les conseils du médecin.

Il est évident que cette malade a été en hypercoagulabilité jusqu'au moment où elle a fait son « virage » qui a déclenché une hypocoagulabilité telle qu'elle a saigné.

A l'appui de ces notions, les auteurs apportent des arguments cliniques.

Quand ils ont substitué la notion de taux « efficace » qui est variable et à déterminer pour chaque malade, à celle plus arbitraire d'une limite inférieure à ne pas dépasser, représentée par le taux de 20 %, ils n'ont observé aucune extension du processus thrombosant, aucune embolie, aucune hémorragie.

Au contraire, ils ont noté des thromboses en dépit d'un taux à 7 %, mais la confrontation avec le test à l'héparine montrait que le « taux de neutralisation » n'était pas même atteint et donc, *a fortiori*, le taux efficace.

Par contre, ils ont observé des hémorragies avec un taux à 70 %, mais il s'agissait de patients traités pour des indications mal posées ; n'étant pas en état d'hypercoagulabilité avant le traitement, ils sont tombés en état d'hypocoagulabilité pour un taux de prothrombine peu abaissé.

INCIDENTS ET DANGERS.

A côté de ces échecs, le traitement par la dicoumarine a aussi ses incidents et ses dangers.

Les incidents mineurs consistent en vomissements, malaises, diarrhée, urticaire, observés dans 1,3 % des cas, selon BRUZELIUS.

Avant tout, le danger essentiel consiste en hémorragies. BRUZELIUS l'a notée dans 4,8 % des cas.

WRIGHT et PRANDONI ont eu huit hémorragies sur 20 malades traités, mais les doses données semblent trop fortes.

EVANS a noté 14 % d'hémorragies avec 4 morts, sur 56 malades traités (dont 2 morts certainement par la Dicoumarine).

BARKER montre que sur 1.000 opérés à la Mayo Clinic, il y a 2,5 % de saignements sérieux et une mort par hémorragie due à la dicoumarine, mais sur 378 de ses malades personnels, il a eu 1 % seulement d'accidents hémorragiques.

ALLEN, sur 1.688 cas, note :

— 3 % d'hémorragies légères ;

— 1,9 % d'hémorragies graves.

Ces hémorragies se font n'importe où : plaie opératoire, système urinaire (hématurie fréquente), appareil génital, poumons (hémoptysie), etc... Elles ont un caractère de gravité intrinsèque double :

— d'abord par leur mécanisme : hypothyrombinémie ;

— ensuite par leur cause : action durable de la dicoumarine, d'où la difficulté de lutter.

Il est évident que la suppression du traitement s'impose mais ne suffit pas en cas d'hémorragie importante.

Il faut chercher à rétablir l'état normal des processus de coagulation en apportant à l'organisme ce qui lui manque :

— la *vitamine K*, qui est inhibée ou détruite par la dicoumarine, en apports massifs intraveineux et intramusculaires : 60 mg intraveineux d'une solution hydrosoluble de vitamine K, à répéter si besoin. CRONES et BARKER estiment que 64 mg de vitamine K peuvent ramener la prothrombine à un taux de sécurité en huit heures. Néanmoins, tous les auteurs ne sont pas d'accord et quelques-uns lui dénie toute action.

— la *prothrombine*, par une transfusion de 200 g de sang frais, à répéter si besoin.

Cette importante complication est la raison pour laquelle la Dicoumarine, plus que tous les autres anticoagulants, a des *contre-indications* ; d'ailleurs, les mêmes que celles déjà vues pour l'héparine ; mais qui doivent être scrupuleusement respectées :

— tendances hémorragipares ;

— période post-partum et post-opératoire dans les trois et quatre premiers jours ;

— opérations neuro-chirurgicales, etc...

Deux *contre-indications* particulières tiennent au mode d'action hépatique et à l'élimination rénale de la dicoumarine : insuffisance du foie ou des reins.

Rapprochons-en le fait qu'un traitement par le salicylate de soude, la quinine ou l'aspirine, qui ont une action semblable à celle du dicoumarol, en contre-indique l'emploi.

DÉTAILS DE L'ÉVOLUTION CLINIQUE.

Quels avantages retirent les malades de l'emploi du Dicoumarol comme traitement des manifestations de la maladie thrombo-embolique ?

D'après VARANGOT et VASSY, il y a disparition presque complète de la douleur dans les trois jours.

De même, la *tachycardie* est de courte durée, ainsi que la *température*.

L'œdème est plus long à disparaître. La durée moyenne de l'affection est de trois semaines environ. Ce qui réalise néanmoins un raccourcissement important de la période morbide.

D'autre part, il y a *peu de séquelles* quand le traitement est institué à temps et qu'il est efficace.

Que faire *quand il ne l'est pas* et que le taux efficace est trop bas (au-dessous de 10 %) ?

Il est alors préférable d'utiliser l'héparine qui a une action plus directe et qui est moins dangereuse d'utilisation.

De toute façon, comme dans tout traitement anticoagulant, il est nécessaire de commencer le traitement le plus précocement possible et d'associer une mobilisation suffisante selon une technique que nous verrons plus loin.

L'ETHER ETHYLIQUE DE L'ACIDE 4-4-di-oxycoumarinylacétique OU DICOUMARINYLACÉTATE D'ETHYLE

Nous avons vu que la dicoumarine avait été utilisée avec succès dans de nombreux cas de maladie thrombo-embolique. Il y a néanmoins certains inconvénients dont le moindre n'est pas la latence de son action et la persistance de celle-ci après arrêt du traitement. Il y a là une cause essentielle de son manque de maniabilité.

En 1944, le Tchèque ROSICKY a mis au point un dérivé de la dicoumarine : l'ester éthylique de l'acide 4-4-di-oxycoumarinylacétique.

PETRACEK, en Tchécoslovaquie, PULVER et VON KAULLA, en Suisse, en ont poursuivi l'expérimentation sur l'animal.

L'utilisation clinique en a été faite par PETRACEK, par REINIS, par KUBICK, en Tchécoslovaquie, BICKEL et DELLA SANTA, en Suisse, BURK et WRIGHT, dans les pays anglo-saxons. LIAN et ses collaborateurs en France, et récemment par OLLIVIER.

Le nouveau produit est *actif per os*. Il a une grande solubilité, d'où une assimilation assez rapide.

Son élimination essentiellement rénale est beaucoup moins lente que celle de la dicoumarine, d'où un risque d'accumulation très diminué.

Ces deux caractères physiologiques expliquent, d'une part qu'il faille fractionner les doses, d'autre part expliquent les deux qualités essentielles du dicoumarinylacétate d'éthyle : sa relative rapidité d'action (temps de latence court) et la courte durée de celle-ci.

REINIS et KUBICK pensent que dès la première ou la deuxième heure le taux de prothrombine commence à descendre.

De même, Della SANTA ayant soumis 10 malades à une dose unique de 600 mg, trouve à la troisième heure un taux de prothrombine diminué de 10 à 15 %. La courbe continue à baisser pour atteindre le taux minimum, entre la dix-huitième et la vingt-quatrième heure.

Mais il faut tenir compte, nous l'avons vu plus haut, non seulement du taux de prothrombine, mais de l'effet utile, du « taux efficace ». Il est atteint pour Della SANTA, pour LIAN et ses collaborateurs, entre la trente-sixième et la quarante-huitième heure. Donc, cette chute rapide de la prothrombinémie, la survenue assez précoce de l'efficacité du traitement, font du dicoumarinylacétate d'éthyle un agent intéressant pour le traitement d'attaque des manifestations de la maladie thrombo-embolique.

La remontée assez rapide de la prothrombine à un taux de sécurité après arrêt du traitement constitue le deuxième grand avantage ; selon Della SANTA, ce taux augmente de 40 % en vingt-quatre heures, après cessation de la médication et en quarante-huit heures le taux de sécurité est atteint. Il est rare qu'on soit obligé de procéder à une transfusion pour parer à des accidents hémorragiques d'ailleurs rares.

Enfin, l'absence d'accumulation dans l'organisme explique la non toxicité du traitement.

PETRACEK a utilisé chez le lapin des doses deux fois supérieures à la posologie normale sans dommage pour l'animal (jusqu'à 1 g par kilo de poids).

De même, LIAN et ses collaborateurs ont soumis 14 malades à un traitement d'entretien de 300 à 450 mg par jour, durant un délai moyen de onze semaines, sans qu'il y ait eu le moindre incident.

Néanmoins, ce produit connaît les mêmes contre-indications que la dicoumarine dont il dérive, en particulier les affections rénales et hépatiques.

DOSÉS UTILISÉES.

Elles sont plus fortes que celles de la dicoumarine.

REINIS et KUBICK ont en effet montré que, poids pour poids, le dicoumarinylacétate d'éthyle est quatre fois moins actif que la dicoumarine.

Ces auteurs proposent de prescrire quatre comprimés par jour ; soit 120 mg pendant deux à cinq jours, selon la rapidité avec laquelle s'abaisse le taux de prothrombine, qui est maintenu aux alentours de 10 % avec une dose d'entretien de 1 à 2 comprimés de 300 mg.

C'est leur schéma posologique I.

Ils jugent inutile de donner des doses initiales plus élevées, car la vitesse de chute de la prothrombine n'en est pas influencée.

Au cas où il est impossible de déterminer le taux de prothrombine tous les deux jours comme le schéma I le suppose, REINIS et KUBICK utilisent alors la technique suivante :

1 ^{er} et 2 ^e jour : 3 comprimés	} schéma posologique II
3 ^e et 4 ^e jour : 2 comprimés	
5 ^e et 6 ^e jour : 1 comprimé	

et on continue par un comprimé chaque jour suivant jusqu'à disparition des signes cliniques de la maladie.

Cette manière de faire assure « toute sécurité » disent les auteurs, mais ils recommandent la surveillance clinique par un médecin et l'examen d'urines, à la recherche d'hématurie. Nous verrons plus loin que LIAN et ses collaborateurs s'élèvent contre cette notion de « sécurité ».

FROMENT et ses collaborateurs occupent une place intermédiaire dans ce débat.

Comme la plupart des auteurs, ils ne donnent pas les doses massives du schéma I de REINIS et KUBICK. Ils se rapprochent de leur schéma II en prescrivant *seulement pour trois jours* :

- soit 3 comprimés ou 2 comprimés à 300 mg les deux premiers jours ;
- soit 3 comprimés le premier et 2 le second jour.

Néanmoins, il leur semble plus simple et plus sûr de donner :

- *deux comprimés par jour* pendant trois jours, après avoir vérifié que le taux initial de prothrombine est supérieur à 80 %. Il ne sera alors pas nécessaire de le mesurer de nouveau avant la fin du troisième jour de traitement.

Ils opposent donc ainsi à la notion de sécurité totale, sans nécessité de contrôle biologique que proposent REINIS et KUBICK avec leur schéma II, la notion de « sécurité » relative, limitée dans le temps.

Ils se rapprochent donc de LIAN et de ses collaborateurs qui estiment devoir recommander, quelle que soit la posologie, des mesures systématiques et répétées de la prothrombinémie. Il existe, en effet (comme pour la dicoumarine), une différence d'action selon les sujets : susceptibilité individuelle, mystérieuse et dangereuse.

C'est ainsi que LIAN et ses collaborateurs signalent qu'un malade a vu son taux de prothrombine tomber à 0 % après la prise d'un seul comprimé.

BICKEL et Della SANTA ont constaté à deux reprises une chute inopinée et inexplicable de la prothrombine à 5 % au cours d'un traitement d'entretien bien supporté. De même, FROMENT et ses collaborateurs citent le cas d'une chute à 0 % et nous-même, dans notre observation n° 6, avons remarqué ce phénomène (voir plus loin).

Il y a aussi des différences selon les malades en ce qui concerne le niveau de leur « taux efficace » de prothrombine. BICKEL et Della SANTA disent qu'il suffit d'abaisser le taux de prothrombine entre 30 et 50 % pour obtenir les résultats cherchés. LIAN et ses collaborateurs s'élèvent contre cette assertion. Ils racontent deux observations, au cours desquelles le taux de prothrombine fut maintenu à 40 % pour un sujet et 30 % pour l'autre. Le premier fit un infarctus pulmonaire, ce qui amena à porter le taux de prothrombine à 25 % en moyenne, grâce à quoi il eut ensuite une évolution sans incident. La deuxième observation montre une malade atteinte de thrombo-phlébites multiples et emboligènes qui allait bien tant que son taux de prothrombine était à 25 %, mais faisait des embolies au-dessus de 35 %.

En moyenne, on peut admettre avec FROMENT et ses collaborateurs qu'il est nécessaire et suffisant dans la majorité des cas d'obtenir un taux de prothrombine à 25 %. Quand l'évolution ne semble pas celle qu'on pourrait attendre, il est bon alors de faire un test de « tolérance à l'héparine » *in vitro* pour déterminer le taux de neutralisation et le taux efficace. D'autant plus qu'il

existe, comme l'ont montré ces mêmes auteurs, des résistances primitives ou secondaires (11 cas sur 52) ou des sensibilités primitives ou secondaires (2 sur 52).

Quels résultats peut-on attendre du traitement ?

L'ensemble des auteurs qui ont étudié le dicoumarinylacétate d'éthyle s'accordent pour dire ses bienfaits dans la maladie thrombo-embolique qui, seule, nous occupe.

FROMENT et ses collaborateurs, qui ont suivi 30 cas de thrombo-phlébites ou embolies pulmonaires, l'ont utilisé comme traitement d'attaque d'emblée. Ils recommandent néanmoins dans les cas graves la *précession* à l'héparine pendant trois et quatre jours, le dicoumarinylacétate d'éthyle pouvant ensuite être utilisé pendant sept à dix jours en moyenne. Dans ces conditions, ils n'eurent pas un cas mortel et seulement 2 cas de séquelles importantes. La persistance des troubles est de deux jours pour la température, trois jours pour les douleurs, dix jours pour les œdèmes, sept jours pour les foyers pulmonaires.

Au total, la durée d'immobilisation moyenne a été de huit jours, la durée d'alitement seize jours.

BICKEL et Della SANTA considèrent les résultats comme « excellents » chez 80 % des malades. La température tombe en peu de jours, tandis qu'œdème et douleur rétrocedent. En général, leurs malades ont pu être considérés comme guéris en moins de dix-sept jours et parfois une semaine.

Les récurrences n'ont été observées que chez ceux pour qui le traitement avait été arrêté trop tôt.

En ce qui concerne les embolies pulmonaires, aucun de leurs malades n'a eu de récurrence après l'institution du traitement et pendant son maintien. Deux cas d'infarctus se sont reproduits cinq jours et vingt et un jours après l'arrêt trop précoce du médicament.

BURT et ses collaborateurs traitèrent 126 thromboses post-opératoires. Dans 3 cas seulement il subsista une enflure.

REINIS et KUBICK ont observé 53 thrombo-phlébites ainsi traitées : les signes cliniques s'atténuent à partir du deuxième ou troisième jour et ont complètement disparu en dix et quatorze jours.

Nous avons nous-même suivi, dans le service de Monsieur le Professeur agrégé DEPARIS, six cas de maladie thrombo-embolique traités, pour trois d'entre eux, par le dicoumarinylacétate d'éthyle seulement, et pour les trois autres, par ce même produit après quelques jours d'héparine.

CAS TRAITÉS PAR LE DICOUMARINYLACÉTATE D'ÉTHYLE SEUL

OBSERVATION N° 1.

Mme Mar... Gab..., cinquante-trois ans. Femme de chambre. Présente depuis dix ans une pesanteur du membre inférieur gauche avec œdème à la marche.

Entre le 6 octobre 1951 pour œdème de ce membre avec température à 38° et des douleurs.

A subi seize jours auparavant, le 20 septembre, une appendicectomie. Les suites ont été normales.

Le 2 octobre, elle ressent des douleurs intenses à type de sciatique dans la fesse gauche. Les douleurs deviennent inguinales le 4, alors que le membre inférieur gauche commence à s'œdématiser à partir de la cuisse.

La température est à 38°.

Elle entre alors le 6 dans le service.

On a : numération : G.B. 11.600, poly. neutro. 84 %.

Le 8, on institue un traitement par pénicilline, un million U.O. par jour.

Le 10, on commence le traitement anticoagulant :

- 3 comprimés de 300 mg pendant quatre jours;
- puis 2 comprimés 1/2 de 300 mg pendant quatre jours;
- puis 2 comprimés de 300 mg pendant deux jours.

Arrêt le 20 octobre.

L'évolution, sous l'action de ce traitement, est la suivante :

Les douleurs de toute l'étendue du membre, qui entraînaient l'insomnie, cessent en trois à quatre jours. L'œdème diminue lentement mais reste appréciable.

Les taux de prothrombine successifs sont :

- le 15 (cinq jours après le début du traitement) : 28 %;
- le 18 : coagulation très retardée, impossibilité de mesurer le temps exact. Taux de prothrombine certainement très bas;
- le 25 (cinq jours après la fin du traitement) : taux 100. %;
- le 29 : *idem*.

Néanmoins, l'amélioration des signes locaux ne fait pas reprendre le traitement anticoagulant. D'ailleurs la malade se lève sans encombre depuis le 21. Elle note seulement l'apparition d'œdème de la cheville gauche après une demi-heure de marche.

L'examen le 17 novembre trouve : un œdème pré tibial, du dos du pied et de la cheville, prenant le godet, avec érythème et un peu de cyanose. Réseau veineux sous-cutané surtout pré tibial (signe de Pratt). Un peu de purpura. Chaleur locale un peu augmentée. La malade ne ressent aucune douleur, simplement un peu de lourdeur à la marche. Elle sort le 18 novembre du service.

En résumé : thrombo-phlébite post-opératoire du membre inférieur gauche chez une femme de cinquante-trois ans présentant depuis dix ans des signes d'insuffisance circulatoire veineuse de ce côté.

Le traitement anticoagulant par le dicoumarinylacétate d'éthyle (6 grammes en dix jours) permet, associé à la pénicilline quoique entrepris au huitième jour de l'évolution, de faire sortir la malade de l'hôpital quarante-six jours après le début de l'affection, en ne gardant comme séquelle qu'un œdème visible mais qu'on ne peut considérer comme une infirmité.

OBSERVATION N° 2.

Mme Zap... Jean..., quarante-cinq ans. Serveuse de restaurant.

Vient consulter le 10 novembre 1951 pour un ensemble de signes ayant débuté huit jours auparavant :

Abattement, sueurs.

Température à 38°. Pas d'expectoration.

Amaigrissement de 2 kg en huit jours.

Douleurs paroxystiques de l'omoplate gauche.

Radio pulmonaire : R.A.S.

La malade rentre chez elle : aucune amélioration.

Quelques jours après : le membre inférieur droit commence à augmenter de volume : œdème assez mou prenant le godet, avec douleur dans le mollet aux mouvements du pied.

Un médecin fait, en ville, le diagnostic de phlébite et veut faire de l'héparine, ce que la malade refuse étant donné le prix.

Elle se couche. Tout disparaît en quelques jours.

Revient consulter le 20 novembre 1951. Hospitalisée pour observation. L'examen à l'entrée montre des membres inférieurs d'aspect normal, mais : signe d'Homans positif à droite et légère hydarthrose.

Douleur paroxystique dans la région de l'omoplate gauche avec dyspnée. Examen pulmonaire : rien à signaler.

Pouls à 120. Température : 37°8.

Etant donné les antécédents de la malade : phlébite du membre inférieur droit durant un mois après réfection du périnée et diagnostic de phlébite fait en ville, on pose le diagnostic d'infarctus pulmonaire probable par phlébite latente et on institue le traitement par le dicoumarinyl-acétate d'éthyle, le 20.

La malade recevra :

- 450 mg les 20, 21, 22, 23, 24;
- 600 mg le 25;
- 750 mg le 26;
- 900 mg les 27, 28, 29;
- 1.200 mg les 30, le 1^{er} décembre, le 2;
- 1.050 mg les 3 et 4;
- 900 mg les 5, 6, 7;
- 750 mg les 8, 9, 10.

Pendant ce temps, la malade présente encore quelques velléités d'évolution de sa thrombo-phlébite.

Un peu de fièvre : 37°8, 38° aux alentours du 28. Avec un pouls à 100 et à 120 le 24.

Localement existe un léger œdème pré tibial, douloureux à la palpation. De plus : douleur à la pression sur la ligne médiane du mollet.

En effet, les taux de prothrombine ont varié de la manière suivante : le 22 novembre et le 23, alors que la malade a déjà reçu 900 et 1.350 mg du produit, la prothrombine est encore à 100 %.

Le 28 seulement elle tombe à 40 %.

Le 30 à 41 % et le 1^{er} décembre elle est à 35 %.

Le 2 : des crachats hémoptoïques noirâtres surviennent. Le membre inférieur droit est lourd, sa face postérieure est douloureuse, mais il n'est pas modifié d'aspect.

Examens pulmonaires et cardiaques : négatifs.

Le 3 : la malade fait une épistaxis.

On retrouve des filets de sang rouge dans les crachats. Le pouls passe de 100 à 120, quoique la température reste à 38°. Taux de prothrombine à 18 %.

Sera à 25 % le 5.

Mais à partir du 7, l'état général se stabilise. Température : 37°. Pouls : 80. Sédimentation : 10 — 20 — 100.

Taux de prothrombine : 23 %.

Ne crache plus. Aucune douleur. Membre inférieur droit normal. Aucune gêne.

En résumé : chez cette malade de quarante-cinq ans, la maladie thrombo-embolique se manifeste par un foyer pulmonaire d'emblée expliqué par une symptomatologie fruste de phlébite du membre inférieur droit. Elle en avait déjà présenté une il y a quelques mois à la suite d'une intervention chirurgicale.

Un traitement énergique et prolongé permet d'obtenir une guérison sans aucune séquelle au bout de vingt et un jours environ.

OBSERVATION N° 3.

Mme Pou... Louise, quarante-quatre ans. Infirmière.

Présente le 12 octobre 1951 une angine pseudo-membraneuse pour laquelle elle est hospitalisée à Claude-Bernard. Prélèvement négatif au point de vue bacille diphtérique.

Traitée par la terramycine : 3 g $\times$ trois jours.

Sort le 19 octobre après un deuxième prélèvement négatif.

Dès ce jour, apparaissent des douleurs du membre inférieur droit tout le long de la saphène interne variqueuse déjà sclérosée en 1942, ayant récidivé en 1944. (La malade présente aussi des varices du membre inférieur gauche qui ont bien tenu après sclérose.)

Les douleurs sont d'abord à la marche puis permanentes. Apparaît bientôt une zone inflammatoire chaude, rouge, douloureuse, dure, infiltrée au niveau de la face interne du genou droit au-dessus du condyle.

La malade entre dans le service le 22 octobre.

A partir de ce jour, on lui donne 2 comprimés 1/2 (c'est-à-dire 750 mg) de dicoumarinylacétate d'éthyle, qu'on continue pendant huit jours.

On donne, de plus, terramycine : 1 g 50 pendant quatre jours.

Localement : pansement au collargol.

A l'entrée, la température est à 37°8. Le pouls en rapport. La température se normalise rapidement, mais il subsiste de temps à autre un clocher à 38°.

Le taux de prothrombine est à 46 % le 25, 37 % le 29.

La numération montre à l'entrée :

— globules rouges	3.870.000
— globules blancs	7.400
— plaquettes	235.000
— poly. neutro.	64 %

Evolution : douleur et signes locaux s'améliorent vers le dixième jour.

Le 26 octobre, apparaît une diarrhée liquide abondante, sans parasites dans les selles et qui cède en quinze jours à un traitement par bismuth et ganidan.

Le 29, au troisième jour de cet épisode diarrhéique : entérorragie de sang rouge sans signe d'hémorragie interne, durant deux jours.

Cependant, le taux de prothrombine est à 46 % le 25, et à 37 % le 29.

On interrompt le traitement anticoagulant le 29.

A ce moment, le pouls est normal. La température l'est aussi.

A partir du 5 novembre : léger fébricule au-dessus de 37°. Taux de prothrombine : 100 % le 7 novembre. Le traitement anticoagulant est repris à raison de 1 comprimé 1/2 en trois fois. L'état local reste satisfaisant. Pas d'œdème, mais il ne subsiste que la plaque dure et douloureuse sur le trajet de la saphène interne.

Le 12, le taux de prothrombine est à 35 %.

Le 14, à 24 %, de même que le 16.

Cependant, à partir du 16 novembre, la malade signale une douleur dans le membre inférieur gauche (sans modification de l'état général). On

note l'apparition d'une zone indurée douloureuse au-dessous du condyle interne.

Pas d'œdème net. Pas de douleurs à la dorsiflexion ni au ballotement du mollet, mais pression douloureuse de la crête tibiale.

Le 21 : la plaque indurée du membre inférieur gauche récemment apparue est douloureuse. Œdème pré tibial léger. Cependant, la prothrombine est à 17 %.

Pouls : 80-90.

Numération : G.R. 3.800.000, G.B. 15.000, poly. neutro 75 %. Douleur à palpation rétrocrurale. Ballonnement abdominal. Pas de dyspnée.

Le 23 : taux de prothrombine à 13 %.

A partir du 28, la dose de dicoumarinylacétate d'éthyle passe à 2 comprimés par jour.

Aucun signe local important. Les douleurs à la palpation ont diminué sur le trajet de la saphène interne gauche.

Le 3 décembre : tout rentre dans l'ordre, aucun signe local que l'aspect variqueux des saphènes internes des deux côtés. Taux de prothrombine à 25 %.

Apyrexie. Pouls normal.

Le 5 décembre : taux de prothrombine à 21 %.

Le 7 décembre : la température monte à 38°. Grosse diarrhée liquide. Légère angine. Tousse un peu. Pas de signes pulmonaires. Pouls à 80. Taux de prothrombine à 23 %.

A partir de ce moment, les prises de dicoumarinylacétate d'éthyle sont réduites à 1 comprimé 1/2 (soir 450 mg).

Etat local bon. Cordon veineux perceptible à la palpation. Ni douleur, ni œdème.

En résumé : thrombo-phlébite post-angineuse sur saphène interne variqueuse sclérosée depuis neuf ans, ayant récidivé depuis sept ans.

La malade est traitée par le dicoumarinylacétate d'éthyle à raison de 750 mg pendant huit jours qu'on arrête pour entérorragie survenue bien que le taux de prothrombine soit à 37 %.

On reprend la médication quelques jours après à la dose de 450 mg pendant un mois. Néanmoins, il se constitue un début d'atteinte veineuse du membre opposé.

La malade peut être considérée comme guérie au bout de deux mois, après avoir reçu pendant ce laps de temps environ 27 grammes de dicoumarylnacétate d'éthyle. Il ne subsiste aucune séquelle.

CAS TRAITÉS
PAR LE DICOUMARINYLACÉTATE D'ÉTHYLE
APRÈS HÉPARINE

OBSERVATION N° 4.

M. Ber... Ray..., quarante-six ans, infirmier.

Entre le 20 octobre pour phlébite du membre inférieur droit. Est malade depuis le 1^{er} octobre.

Début progressif par rougeur, douleur, cordon veineux, douloureux, visible, œdème important au niveau du mollet puis ascension.

Traité chez lui pendant trois semaines par repos allongé et pénicilline.

Le 10 octobre : douleur thoracique brutale. Crachats hémoptoïques les jours qui suivent, assez abondants, puis de plus en plus rares, mais persistant jusqu'au 8 novembre.

Température oscillant entre 38°5 et 40°. On continue la pénicilline.

Entre le 20 octobre dans le service.

En plus du traitement antibiotique, on institue un traitement anticoagulant.

Héparine : 400 mg en quatre fois pendant deux jours.

Le dicoumarinylnacétate d'éthyle est commencé le deuxième jour de l'héparine :

- 2 comprimés de 300 mg le 21;
- 3 « les 22, 23;
- 2 « les 24, 25;
- 1 « les 26, 27, 28, 29, 30.

Arrêt le 30, alors qu'apyrétique depuis trois jours. Il n'a pu être procédé à des dosages de prothrombine réguliers et il n'a pas été fait de radio pulmonaire.

Evolution. — A l'entrée, sédimentation : 40 — 65 — 110. Température : reste subfébrile jusqu'au 27 octobre. La douleur du membre

inférieur disparaît en trois jours. La jambe diminue de volume cinq à six jours après le début du traitement et est presque redevenue normale en onze jours.

Le sujet commence à marcher trois semaines après le début du traitement : le 10 novembre.

Le 12 novembre : la sédimentation est revenue à 6 — 16 — 87.

Le 17 novembre : léger œdème résiduel du membre. Pas de douleurs.

Sort guéri le 18 novembre.

En résumé : thrombo-phlébite emboligène ayant donné lieu à un gros infarctus pulmonaire, traité en ville exclusivement par les antibiotiques pendant trois semaines. A ce stade seulement est mis en œuvre le traitement anticoagulant :

— héparine : 800 mg en deux jours ;

— dicoumarinylacétate d'éthyle : 5.100 mg en dix jours.

La température tombe en sept jours, l'œdème diminue en six jours et disparaît en onze. Le malade sort guéri après un mois d'hôpital et sept semaines de maladie.

OBSERVATION N° 5.

Mme Ler... Amb..., vingt-sept ans. Infirmière.

Entre le 15 octobre, envoyée par son médecin pour une douleur de l'hémithorax droit, avec une veïne fémorale gauche sensible et une température à 37°7, avec pouls à 100. Cette femme est enceinte de deux mois.

Histoire. — Le 25 septembre : elle remarque une tuméfaction dure et douloureuse de la grosseur d'une noix au niveau du mollet gauche. Elle continue à travailler.

Le 30 septembre : le médecin diagnostique « périphlébite ».

Le 11 octobre : point de côté thoracique droit *brutal* et extrêmement douloureux avec angoisse et dyspnée.

Température normale : n'appelle pas son médecin.

Le 12 octobre : la douleur persiste.

Le 13 octobre : crachats hémoptoïques et, lors d'un mouvement, nouvelle douleur brutale en « coup de poignard ».

Température à 37°7. Pouls à 100.

Le 15 octobre : syncope. Hospitalisation.

A l'entrée : point de côté encore très violent. Température : 37°8.
Pouls : 120. Tension artérielle : 8-6 1/2. Vomissements incessants. Lipothymie. Angoisse.

Numération. — G. R. : 4.140.000, G.B. : 20.600. Poly. neutro. : 92 %. Plaquettes : 208.000. Hb : 80 %.

Dès l'entrée (le 15) : traitement anticoagulant.

— Héparine : 450 mg en trois/fois.

— Dicoumarinylacétate d'éthyle : 900 mg.

— Pénicilline : 500.000 U.O. les 16 et 17; 1 million du 18 au 29.

Le 15 au soir, le taux de prothrombine est à 60 %.

Le 18 : à 63 %.

Le 19 octobre : nouveau point de côté brutal. On fait une injection intraveineuse de novocaïne au cours de laquelle la malade se syncope.

A partir de ce jour, la malade a des crachats hémoptoïques qui persisteront dix jours.

Evolution. — L'examen à l'entrée révèle : cuisse gauche œdématisée avec nouures douloureuses, dures, rouges, reliées par des traînées de lymphangite formant une ligne continue du genou à l'aîne : quelques ganglions inguinaux.

De jour en jour, on note une diminution des signes. Huit jours après (le 21-22 octobre), l'œdème de la cuisse a disparu, de même que les douleurs et les nouures.

La température passe de 38°6 à 37° dans la même période ; le taux de prothrombine est à 11 % le 22 ; il remontera brusquement à 100 % le 25 (la malade vomit).

Le dicoumarinylacétate d'éthyle est arrêté le 31 octobre.

La malade se lève le 6 novembre.

Mais le 14 novembre : douleur du membre inférieur droit surtout à la cuisse. Signe d'Homans très positif.

La malade est remise au traitement par dicoumarinylacétate d'éthyle, à raison de un comprimé et demi pendant un mois.

Elle sort en effet le 6 décembre, après s'être levée le 1^{er} décembre.

Antécédents. — En 1946 : ulcère dit « variqueux » de la face interne de la jambe gauche ayant duré huit mois. B.W. négatif.

En résumé : thrombo-phlébite de la grossesse ayant provoqué à trois reprises un infarctus pulmonaires, à traduction clinique et radiologique nette.

Les traitements anti-infectieux et anticoagulants sont instaurés de pair plus de trois semaines après le début.

Grosse amélioration en une semaine. Petite récédive, cédant rapidement à la reprise du traitement.

Sort guérie onze semaines après le début de la maladie et huit semaines après le début du traitement, sans aucune séquelle clinique.

OBSERVATION N° 6.

Mlle Ger... Germ..., cinquante-huit ans. Infirmière.

Entre dans le service le 30 *septembre* 1951, à la suite d'une grande « crise cardiaque » survenue le 15 : avec dyspnée, râles dans les deux champs.

Température : 38°5.

Numération. — G.B. : 9.800. Poly. neutro. : 67 %.

Le 27 : se déclare une phlébite de la cuisse gauche, existence d'un gros paquet variqueux, dur, chaud, douloureux, à la partie supéro-interne de la cuisse. Gros œdème. Douleurs lors des mouvements et à la palpation.

On note des cicatrices d'ulcères au-dessus de la malléole interne gauche. Dermite ocre de la jambe gauche. Gros paquets variqueux.

Le traitement anticoagulant mixte est institué :

Héparine : 100 mg en trois injections pendant quatre jours.

Dicoumarinylacétate d'éthyle : 3 comprimés pendant dix jours.

De plus : Terramycine : 2 g.

On associe un traitement toni-cardiaque car l'électrocardiogramme montre : axe gauche, élargissement et crochétage de l'onde rapide. Inversion de T en CF4.

La température persistera entre 38° et 39° du 20 septembre au 17 novembre, malgré l'utilisation successive des différents antibiotiques.

Vers le 10 *octobre*, soit douze jours après son début, la thrombose de la cuisse gauche ne se manifeste plus. Les taux de prothrombine sont les suivants :

1/10	47 %
4	28 %
5	100 %
8	35 %

Il existe un foyer pulmonaire discret qui donne une expectoration sanglante vers le 14 octobre.

On recommence donc le traitement du 14 au 29 inclus par 2 comprimés par jour de dicoumarinylacétate d'éthyle. Il y a une réaction pleurale liquidienne minime. La ponction exploratrice ramène un liquide hémorragique à formule mixte et amicrobienne.

La radio montre : un gros cœur. Image de sclérose pulmonaire. Petit épanchement pleural de la base gauche. Mais l'état local veineux s'est très amélioré, quoique la température persiste à 38°.

Le 17 novembre : douleurs fulgurantes du membre inférieur gauche (le dicoumarinylacétate d'éthyle était interrompu depuis le 29 octobre).

A partir de ce moment, la température remonte à 37°9 puis à 38°8, puis à 38°5 le 24 novembre.

Le 21 novembre : œdème de la racine du membre inférieur gauche, zone érythémateuse de la cuisse très douloureuse à la palpation. Aucun œdème de la jambe ni du pied. Signe d'Homans négatif. Signe du ballottement du mollet, négatif.

Foyers pulmonaires bilatéraux à râles fins, mais aucune douleur thoracique.

Hémoculture négative.

E.C.G. : Axe gauche. Inversion de T en toutes dérivations.

Le 23 : le traitement anticoagulant est repris. 3 comprimés 1/2 de dicoumarinylacétate d'éthyle.

Le 23 : le taux de prothrombine est à 44 %.

Le 24 : œdème important de la cuisse gauche. Zone indurée érythémateuse sur le trajet de la saphène interne. Lymphangite. Ganglions inguinaux et sans doute rétrocruraux car palpation très douloureuse derrière l'arcade crurale.

Température : 39°5.

Prothrombine à 28 %.

On remet la malade à 2 g de Terramycine.

Le 26 : sédimentation : 85 - 120 - 145. Température à 38°5. Pouls entre 95 et 100 du 22 au 27.

Le 27 : membre inférieur gauche beaucoup moins douloureux. Cuisse beaucoup moins enflée et moins rouge. Encore quelques ganglions inguinaux douloureux. Douleur rétrocrurale très diminuée. Amélioration de l'état général.

Le 29 : presque plus d'œdème de la cuisse, sauf un peu à la face postérieure, qui prend l'empreinte du pli. Aspect non inflammatoire du membre.

Aucune douleur.

La température est revenue à la normale et s'y maintient les jours suivants.

Le 3 décembre : le taux de prothrombine est à 26 %.

Le 6 : taux de prothrombine : 0 %. Aucun saignement.

Le 10 : malade très améliorée. Dort et mange bien. Aucun trouble local au niveau des membres inférieurs. Il ne subsiste que l'aspect antérieur des gros cordons veineux que présentait la malade, qui a déjà fait trois phlébites à gauche et une à droite en 1947. Notons en passant que son père est mort d'une embolie pulmonaire post-phlébitique.

En résumé : femme de cinquante-neuf présentant la forme à type de septicémie veineuse migratrice, ayant fait plusieurs localisations de thrombose sur sa saphène interne gauche, accompagnées à chaque épisode d'un syndrome pulmonaire fruste vraisemblablement d'origine embolique.

Le traitement anticoagulant et anti-infectieux associés permettent de venir à bout de ces multiples localisations.

En particulier, la dernière qui s'accompagnait d'une altération importante de l'état général avec gros signes locaux est considérablement améliorée en sept jours avec disparition de tous les symptômes cliniques.

QUELS ENSEIGNEMENTS TIRER DE CES SIX OBSERVATIONS ?

La lecture de ces six observations permet de déduire que, dans l'ensemble, les malades traités ont retiré profit du traitement anticoagulant par le dicoumarinylacétate d'éthyle seul, ou précédé d'un traitement de mise en train par l'héparine, avec association ou non, selon les cas, d'antibiotiques.

Le bienfait du traitement anticoagulant nous semble démontré par les observations n^{os} 5 et 6, dans lesquelles nous voyons qu'un arrêt trop précoce du traitement s'accompagne d'une reprise de l'évolution, obligeant à le recommencer ; et surtout l'observation n^o 4, qui montre un malade ayant fait une thrombo-phlébite emboligène, chez qui trois semaines d'antibiotiques associés à l'immobilisation n'amènent aucune amélioration. Ce n'est que lorsque le traitement anticoagulant est mis en œuvre que les signes locaux et généraux disparaissent.

Si nous examinons de plus près le détail des faits, voici ce que nous constatons :

L'action du traitement est la plus nette sur les *douleurs* qui disparaissent en trois ou quatre jours dans les cas n^{os} 1, 4, 5, et lors de la dernière poussée thrombo-embolique du cas n^o 6, en dix jours dans le cas n^o 3.

La *diminution de l'œdème* est moins constante. Dans le cas n^o 4, le volume du membre commence à diminuer en cinq à six jours. Il est redevenu normal en onze jours. De même, dans le cas n^o 5, l'infiltration diminue de jour en jour et a complètement disparu en huit jours. Dans le cas n^o 6, l'œdème diminue entièrement dès le troisième jour et a disparu le cinquième jour.

Par contre, peu de changement dans le cas n° 1 et même les infiltrations lombaires faites peu de temps avant le départ de la malade ne le font pas disparaître.

L'influence sur la *température* est moins évidente, assez difficile à évaluer étant donné l'association, dans les cas hautement fébriles, d'antibiotiques dont il faut faire la part.

Cependant, il nous semble intéressant de comparer l'évolution thermique et le taux de prothrombine surtout dans le cas n° 5.

Le traitement anti-infectieux étant institué depuis sept jours, sans action sur la fièvre, celle-ci tombe du jour au lendemain de 38°5 à 37° et s'y maintient. Or, alors que le taux de prothrombine était resté jusque-là assez élevé (60 et 53 %), il tombe à 11 % le jour même de la chute de la température. Faut-il voir là une simple coïncidence ?

L'action sur le *pouls* ne semble pas considérable : apparemment, son rythme suit le degré thermique au moins dans les cas d'amélioration. Néanmoins, un pouls qui s'accélère en cours d'évolution, se dissociant d'une température restant normale ou subnormale, doit faire suspecter une reprise du processus thrombo-embolique (cas n° 6).

Un pouls revenu à la normale malgré une évolution fébrile peut faire penser qu'il y a une cause infectieuse autre que d'ordre thrombo-embolique (cas n° 3).

Une influence intéressante est celle notée *sur la production des embolies pulmonaires*. Ceci est particulièrement net dans le cas n° 5 : malade ayant fait des infarctus à répétition, de gravité croissante, même alors que le traitement anticoagulant était commencé.

Il n'y a que lorsque le taux de prothrombine est suffisamment abaissé qu'ils ne se reproduisent plus.

De même dans les cas n°s 6 et 4.

On note enfin l'action prophylactique sur les *séquelles*. Dans cinq de nos observations, on ne note de séquelles, quelles qu'elles soient. Seule l'observation n° 1 fait mention d'un œdème persistant.

La malade de l'observation n° 6 avait remarqué un œdème passager à la marche avec lourdeur du membre inférieur droit.

Lors de sa sortie, ces phénomènes s'atténuaient. De toutes façons, il faut remarquer qu'il s'agit dans tous les cas (sauf le n° 5) de malades ayant déjà un passé veineux. Il n'est pas équitable d'attribuer au seul épisode aigu des troubles mineurs qui existaient souvent auparavant (dilatation variqueuse, dermite ocre, sudation des membres, œdème léger à la marche).

Ces résultats ont été obtenus avec des traitements de types variables. Dans certains cas, le dicoumarinylacétate d'éthyle a été employé seul ; dans d'autres, précédé de quelques doses journalières d'héparine.

En ce qui concerne l'utilisation du dicoumarinylacétate d'éthyle, on peut distinguer :

1° *Les traitements classiques :*

- du type n° 1 : la malade recevant trois comprimés de 300 mg pendant quatre jours — deux et demi pendant les quatre autres jours — deux pendant deux jours ;
- ou type n° 4 : deux comprimés le deuxième jour d'héparine, trois les deux jours suivants — deux les deux jours suivants, un les cinq derniers jours.

2° A côté de cela, on a le *traitement au long cours* représenté par la malade n° 3, qui reçoit du dicoumarinylacétate d'éthyle à la dose moyenne de deux comprimés de 300 mg pendant sept semaines. De même dans le cas n° 6, la malade prend environ deux comprimés et demi pendant six semaines.

Comme l'ont déjà signalé de nombreux auteurs, en particulier LIAN, on observe rarement au cours de ces traitements prolongés des signes d'intolérance ou d'intoxication et jamais d'hyperdosage par accumulation. Les incidents notés sont : nausées, vomissements, diarrhée (notre cas n° 3).

3° Il existe encore un autre type de posologie, celle que l'on l'on pourrait appeler « à la demande », représentée par l'observation n° 2. La malade reçoit 450 mg les cinq premiers jours, 600 mg le sixième jour, 750 mg le septième jour, 900 mg les trois jours suivants, 1.200 mg les onzième, douzième et treizième jours, 1.050 les quatorzième et quinzième jours, 900 les trois jours qui suivent, 750 mg enfin les trois derniers jours. Cette posologie

d'abord croissante puis décroissante est motivée par la nécessité d'obtenir une prothrombinémie suffisamment abaissée.

Il s'agit là, en effet, d'un cas de résistance primitive, comme en ont signalé de nombreux auteurs. Si nous suivons les variations parallèles du taux de prothrombine de cette malade, nous voyons qu'il est encore à 100 % après la prise de 900 mg et même de 1.350 mg de dicoumarylnacétate d'éthyle. Au bout de huit jours de traitement (après en avoir reçu 4.500 mg), le taux de prothrombine est encore à 40 % et deux jours plus tard, après avoir pris 5.400 mg, il est même remonté à 41 %. Pourtant, il n'y a aucune raison, digestive en particulier, qui puisse faire croire à une non absorption du produit (pas de vomissement, ni de diarrhée). Ce n'est que le 1^{er} décembre, après avoir pris 6.800 mg, que le taux de la prothrombine arrive pour la première fois à 35 %. A partir de ce moment, il se maintiendra dans les limites convenables entre 18 % et 25 % pour des doses décroissantes, quoique encore assez élevées, de dicoumarinylacétate d'éthyle.

Il est probable qu'en l'occurrence il eût été intéressant de commencer le traitement d'attaque par l'héparine intraveineuse. Cependant, il ne s'est agi que d'une résistance primitive qui a cédé à l'accroissement des doses.

Dans l'ensemble, on remarquera que le taux de prothrombine a bien répondu au traitement, comme on pouvait s'y attendre (cas n^{os} 1, 3, 5 et 6).

Mais on observe quelques variations brusques sans explications valables. Dans l'observation n^o 6, il tombe brusquement à 0 % (sans entraîner d'hémorragies), alors qu'il était trois jours auparavant de 26 % et bien que la posologie n'ait pas varié.

De même dans l'observation n^o 5, il remonte à 100 %, alors qu'il n'était qu'à 11 % trois jours auparavant. Il est vrai qu'il s'agit d'une femme enceinte, qui vomit.

Sur les six cas observés, nous avons noté : une hémorragie intestinale sans signes généraux importants, mais ayant nécessité l'interruption de la médication, et une épistaxis qui a cédé, bien que le traitement soit poursuivi.

Ces petits accidents hémorragiques sont d'ailleurs survenus alors que la prothrombine était à un taux convenable, 37 % dans

le premier cas, 18 et 25 % dans le deuxième. Une fois (observation n° 6), le taux est tombé à 0 % sans le moindre saignement.

Nous n'avons, dans aucune observation, noté d'hématuries qui sont la complication hémorragique essentielle du traitement selon la majorité des auteurs. BURKE et WRIGHT ont eu trois hématuries microscopiques sur 112 malades. FROMENT et ses collaborateurs ont observé trois hématuries sur 60 malades : une légère hémorragie vaginale après hystérectomie et deux hématuries ayant cédé en quelques heures (au maximum vingt-quatre) à l'arrêt du traitement.

LIAN et ses collaborateurs en rapportent 4 cas sur 50 observations. Deux fois, l'hémorragie est survenue au cours d'un traitement ambulatoire mal surveillé. Les deux autres étaient deux malades de plus de soixante ans, chez qui la gravité de leur état obligeait à maintenir volontairement le taux à moins de 20 %. Dans tous les cas, l'interruption simple du traitement a suffi, sans qu'il soit nécessaire d'avoir recours à la vitamine K ou à une transfusion.

Dans l'ensemble, *la durée totale d'évolution* est raccourcie, mais non d'une manière très importante ; il est vrai qu'il faut tenir compte dans son application du moment où le traitement anticoagulant a été mis en œuvre.

Dans *l'observation n° 1*, nous voyons une thrombo-phlébite importante et étendue, dont le siège est sans doute iliaque, guérie en quarante-six jours, avec comme séquelle un œdème résiduel non considérable, alors que le traitement n'a été entrepris qu'au huitième jour de l'évolution, au maximum des signes cliniques.

Dans les cas de thrombo-phlébite avec ou sans phénomènes emboliques, la durée moyenne de nos quatre cas *aura été de trente et un jours* d'hospitalisation (cas n°s 1, 2, 4, 5), mais il faut reconnaître que les malades n'ont été traités en moyenne qu'au quinzième jour de l'évolution, ce qui explique la durée plus longue que celle habituellement annoncée par les autres auteurs.

Dans nos deux cas de septicémie mineure subaiguë, l'évolution est de huit semaines dans le cas n° 3 et de treize semaines dans le cas n° 6.

Ces délais peuvent sembler assez longs, mais souvenons-nous de ces malades, désespérés de se savoir condamnés à rester immo-

biles dans leurs gouttières pendant des semaines, ne se relevant au bout de ce long martyre que pour mieux s'apercevoir de leurs infirmités ; nous nous rendrons mieux compte du progrès réalisé par la méthode anticoagulante. D'ailleurs, ces délais auraient peut-être pu être raccourcis si la méthode du lever précoce avait été appliquée strictement à ces malades.

Tous les auteurs, surtout anglo-saxons, s'accordent pour dire qu'elle constitue un complément important du traitement anticoagulant. Elle n'a pas été appliquée dans l'ensemble de ces cas, par prudence d'une part, et par difficultés matérielles d'autre part.

La doctrine actuelle, concernant le traitement ambulatoire de la maladie thrombo-embolique associé au traitement anticoagulant, est basée sur la notion que la stase est un facteur important favorisant la thrombose. FRYKHOLM a montré la responsabilité de l'immobilisation dans son apparition. C'est pourquoi, l'un des premiers, il a prôné le lever précoce post-opératoire en tant que prophylaxie. Ses idées ont été étendues au traitement des thromboses par les anticoagulants.

En tant que prophylaxie, FRYKHOLM recommande de soulever la tête du lit en la plaçant sur deux chaises pendant deux heures par jour. Dès le cinquième ou le sixième jour, il fait lever ses malades.

Dans les cas de thromboses constituées, on recommande la mobilisation dès le quatrième jour et le lever dès le huitième ou le dixième jour d'un traitement anticoagulant correct.

Pour LENÈGRE et J.-L. BEAUMONT, il se situe au moment où le traitement est à son maximum : du cinquième au vingtième jour et, en général, autour du huitième. La température même n'est pas considérée comme un obstacle et le critère essentiel est humoral : il faut que l'hypo-coagulabilité ait succédé à l'hypercoagulabilité depuis deux ou trois jours au moins ; une seule contre-indication : la défaillance cardiaque.

Il est donc prudent de faire pratiquer un test de tolérance à l'héparine *in vitro*. Nous n'avons pas pu le faire pour des raisons techniques.

Le risque d'un lever inopportun a été jugé trop grand ; nous avons d'ailleurs vu que la durée d'évolution n'en a pas été tellement allongée.

ARRIVÉ AU TERME DE CETTE ÉTUDE QUELLES CONCLUSIONS TIRER ?

Le traitement de la maladie thrombo-embolique par les anticoagulants est maintenant devenu un réflexe thérapeutique au même titre que celui du diabète par l'insuline ou des septicémies par les nouveaux antibiotiques.

Nous n'irons pas jusqu'à dire que la maladie thrombo-embolique est vaincue. Elle nous réserve encore de mauvaises surprises, et de bien cruelles.

A l'esprit de tous les médecins est présent le souvenir de telle accouchée morte subitement, alors qu'elle s'apprêtait gaiement à rentrer chez elle.

Et récemment, R. JOYEUX (de Montpellier) rapportait quelques cas saisissants de ces disparitions foudroyantes, d'autant plus douloureuses qu'inattendues.

Cependant, depuis les temps déjà lointains où HOWELL et Mac LEAN découvraient l'héparine, où SCHOFIELD et RODERICK prouvaient le rôle de la dicoumarine dans la maladie du « trèfle gâté », bien des progrès ont été accomplis, bien des vies préservées. Et le nouveau venu de la série que ROSICKY fit naître en 1944 à Prague nous apporte de nouveaux espoirs.

L'héparine, active uniquement par voie veineuse, nécessitant des doses répétées à intervalles réguliers et rapprochés, perd du terrain.

Elle a pourtant l'avantage d'avoir une action rapide, facilement contrôlable par la simple mesure du T.C. et combattue par le sulfate de protamine. Mais elle est chère. C'est pourquoi on lui préfère de plus en plus les derniers nés parmi les anticoagulants de synthèse : non pas tellement la dicoumarine, qui n'est plus

qu'une étape dans une progression constante vers l'amélioration, mais son dérivé : le dicoumarinylacétate d'éthyle. Celui-ci, d'action assez rapide, n'a pas les dangers de la dicoumarine, car son élimination en quelques heures permet aux mécanismes naturels de la coagulation de lutter contre les hémorragies qu'il détermine parfois.

Néanmoins, il est nécessaire de contrôler ses effets par une mesure délicate : celle du temps de Quick qui nous donne le taux de prothrombine. Et s'il est possible de préciser l'évolution humorale sous l'action du produit par un test de tolérance *in vitro* à l'héparine, ce n'en est que mieux.

Mais parfois ces anticoagulants ont leurs échecs, ou bien l'urgence est telle qu'il faut avoir recours à l'héparine. C'est dans ces cas difficiles qu'elle garde tous ses droits. Parfois, on sera amené à compléter ce traitement de base de la maladie thrombo-embolique par des produits antibiotiques, qui lutteront contre l'infection associée.

Autant qu'il sera possible, on fera lever les malades pour lutter contre la stase, mais sans que la sagacité du clinicien se relâche, car avant d'appliquer des règles strictes et uniformes de traitement, il faut en voir les dangers possibles, sauvegarder l'intérêt du malade et savoir déterminer la conduite à tenir dans un cas particulier.

Néanmoins, en général, toutes ces méthodes donnent de bons résultats. Nous apportons neuf cas de formes cliniques et de gravité différentes, traités selon des modalités variables.

Les conclusions qu'on peut tirer de leur étude s'accordent dans l'ensemble avec celles des différents auteurs. C'est une contribution modeste à l'étude d'une affection qui constitue un fléau par sa fréquence croissante, par le danger potentiel qu'elle représente et qui résonne souvent douloureusement en nous par la brutalité du drame qui la révèle.

CONCLUSION

Connue depuis longtemps, la maladie thrombo-embolique est restée mystérieuse dans une grande partie de son étiopathogénie.

Le traitement en était jusqu'à présent peu efficace.

L'avènement des anticoagulants en a transformé la thérapeutique préventive et curative.

A propos de neuf cas cliniques observés dans le service de Monsieur le Professeur agrégé DEPARIS, nous nous sommes proposé de faire une mise au point de ce traitement moderne.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
BENARD

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- HOMANS. — Deep quiet thrombosis in the lower limbs. (*Surg. Gyn. Obst.*, 1944, 79, 70.)
- CHEVALLIER (P.) et FIEHRER. — Conception actuelle du mécanisme de la coagulation du sang. (*Le Sang*, 1947, n° 7.)
- SOULIER (J.-P.) et Mlle LE BOLLOCH. — Le test d'hypercoagulabilité. Son application au diagnostic des thromboses. (*Revue Hémato*, 1950, 5, 2, 148.)
- REILLY et GRISLAIN. — Mécanisme infectieux des phlébites. Genèse des septicémies. (*Annales de Médecine*, 1947, 48, 113, 158.)
- ROSKAM et FONTAINE. — Thromboses et embolies. (Masson, 1950.)
- AUDIER. — Diagnostic des phlébites des membres. (Doin et Cie, Paris, 1935.)
- JORPES. — Heparin. (*London Oxf. Univ. Press.*, 1946.)
- VASSY. — Etude expérimentale et clinique du Dicoumarol. Son effet sur les thromboses. (*Thèse*, Paris 1945.)
- DABEAUX. — Les dérivés de la dicoumarine. (*Thèse*, Paris 1946.)
- PIN. — Etude physique et chimique du Dicoumarol. (*Thèse*, Paris 1946.)
- BURKE, WRIGHT. — Tromexan. (*Circulation*, 3.184, 1951.)
- LIAN, SIGUIER, WELTÈ, PIETTE, COBLENTZ, TRELAT. — Réflexions sur un nouvel anticoagulant. (*Bull. et Mem. Soc. Hôp. Paris*, 1950, 110.)
- BAY. — Les accidents du traitement par la Dicoumarine. (*Thèse*, Paris 1946.)
- COMEAU (Guy), MONTASSE. — (*Thèse*, Paris, 1950.)

- VARANGOT (J.) et VASSY. — Etude expérimentale et clinique du dicoumarol sur les thromboses veineuses. (*Semaine des Hôpitaux de Paris*, 22^e année, n° 11, 21 mars 1946.)
- PRATT. — (*J.A.M.A.*, June 4, 1949, vol. 40, n° 5, p. 476-477.)
- ORMOND (S. Eup.). — Thrombose veineuse post-opératoire et embolie pulmonaire. (*Bulletin du John Hopkins Hospital*, juillet 1940, t. 67, n° 1. In *Presse Médicale*, 1946, 11 septembre, p. 581.)
- FRYKHOLM (R.). — The pathogenesis and mechanical prophylaxis of venous thrombosis. (*Surg. Gyn. Obst.*, 1940, n° 71, n° 1.)
- BRUZELIUS. — Dicoumarine en clinique. Etude sur sa valeur clinique et thérapeutique dans le traitement des thromboses et des embolies. (*Presse Médicale*, mai 1946, n° 21, 8, p. 298.)
- HUGUIER, BOUDENE, GIRAULT, MAGDELAINE. — (*Lyon Chirurgical*, 1947.)
- ULRICH (P.). — (*Société Française de Gynécologie*, 17 décembre 1945, in *Presse Médicale*, mars 1946, p. 203.)
- ALLEN, HINES, BARKER, KVALES. — (*An. of Int. Med.*, septembre 1947 in *Le Progrès Médical*, novembre 1947, n° 21, p. 552.)
- JOYEUX (R.). — Sur quelques cas de thromboses et embolies post-opératoires. (*Montpellier Médical*, mai-juin 1951, 3^e série, n° 3.)
- REINIS et KUBICK. — Essais cliniques d'un nouveau dérivé de la série de la Coumarine. (*Journal Suisse de Médecine*, 1948, 78, 785.)
- BICKEL et DELLA SANTA. — Un nouvel anticoagulant de synthèse : l'ester éthylique de l'acide dioxycoumarinyl-acétique ou Tromexan. (*Revue Médicale de la Suisse Romande*, 25 septembre 1949, n° 9, 69, 546.)
- STIRLING et HUNTER. — Pharmacology of bis 3-3' (4-oxycoumarinyl-ethyl acetate. Tromexan. (*The Lancet*, october 6, 1951, 261, p. 611.)
- FAVRE-GILLY, FROMENT, GONIN, Mlle ITHIER, Mme BOREL-MILHET. — Note sur le traitement de 60 thromboses (artérielles ou veineuses) par le dicoumarinylacétate d'éthyle. (*Société Méd. Hôp. Paris*, 1951, 67, 353.)
- VON KAULLA. — Tromexan. Résultats cliniques. (*Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1950, 75, 1259.)

BAILLET. — Coagulation du sang. (*Inter Exter.*, septembre 1949, n° 29, p. 9.)

PERONNET. — Héparine et Dicoumarol. (*La France Médicale*, juin 1948, n° 6, p. 3.)

MARSHALL (D.-S.). — Traitement de la thrombose veineuse et de l'embolie pulmonaire. (*M. Cl. N. Am.*, nov. 1949, in *Inter-Exter.*, octobre 1950, n° 42.)

SOULIER (J.-P.), LENÈGRE (J.) et BEAUMONT (J.-L.), OLIVIER (Cl.), LE BRIGAND (J.), FRILEUX (Cl.), LOUVEL (J.). — (In *La Revue du Praticien*, 11 novembre 1951.)

